

TRACERKINETISCHE
UNTERSUCHUNGEN ZUR
GLUCOCORTICOID-WIRKUNG
AUF DEN GLUCOSESTOFFWECHSEL
VON ZWERGZIEGEN

Norbert Sandner

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von
Prof. Dr. D. Giesecke

TRACERKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
GLUCOCORTICOID-WIRKUNG AUF DEN GLUCOSESTOFFWECHSEL
VON ZWERGZIEGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

NORBERT SANDNER

aus

Sulzbach-Rosenberg

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: _____ Prof. Dr. H. Zucker _____

Referent: _____ Prof. Dr. D. Giesecke _____

Korreferent: _____ Prof. Dr. K. Tempel _____

Tag der Promotion: _____ 27. Februar 1987 _____

I	Einleitung	1
II	Die Bedeutung der Forschung	2
III	Die Aufgaben der Forschung	3
IV	Die Methoden der Forschung	4
V	Die Ergebnisse der Forschung	5
VI	Die Anwendung der Forschung	6
VII	Die Bedeutung der Forschung für die Gesellschaft	7
VIII	Die Aufgaben der Forschung für die Gesellschaft	8
IX	Die Methoden der Forschung für die Gesellschaft	9
X	Die Ergebnisse der Forschung für die Gesellschaft	10
XI	Die Anwendung der Forschung für die Gesellschaft	11
XII	Die Bedeutung der Forschung für die Zukunft	12
XIII	Die Aufgaben der Forschung für die Zukunft	13
XIV	Die Methoden der Forschung für die Zukunft	14
XV	Die Ergebnisse der Forschung für die Zukunft	15
XVI	Die Anwendung der Forschung für die Zukunft	16
XVII	Die Bedeutung der Forschung für die Welt	17
XVIII	Die Aufgaben der Forschung für die Welt	18
XIX	Die Methoden der Forschung für die Welt	19
XX	Die Ergebnisse der Forschung für die Welt	20
XXI	Die Anwendung der Forschung für die Welt	21
XXII	Die Bedeutung der Forschung für die Menschheit	22
XXIII	Die Aufgaben der Forschung für die Menschheit	23
XXIV	Die Methoden der Forschung für die Menschheit	24
XXV	Die Ergebnisse der Forschung für die Menschheit	25
XXVI	Die Anwendung der Forschung für die Menschheit	26
XXVII	Die Bedeutung der Forschung für die Zukunft der Menschheit	27
XXVIII	Die Aufgaben der Forschung für die Zukunft der Menschheit	28
XXIX	Die Methoden der Forschung für die Zukunft der Menschheit	29
XXX	Die Ergebnisse der Forschung für die Zukunft der Menschheit	30
XXXI	Die Anwendung der Forschung für die Zukunft der Menschheit	31
XXXII	Die Bedeutung der Forschung für die Welt der Zukunft	32
XXXIII	Die Aufgaben der Forschung für die Welt der Zukunft	33
XXXIV	Die Methoden der Forschung für die Welt der Zukunft	34
XXXV	Die Ergebnisse der Forschung für die Welt der Zukunft	35
XXXVI	Die Anwendung der Forschung für die Welt der Zukunft	36
XXXVII	Die Bedeutung der Forschung für die Menschheit der Zukunft	37
XXXVIII	Die Aufgaben der Forschung für die Menschheit der Zukunft	38
XXXIX	Die Methoden der Forschung für die Menschheit der Zukunft	39
XL	Die Ergebnisse der Forschung für die Menschheit der Zukunft	40
XLI	Die Anwendung der Forschung für die Menschheit der Zukunft	41
XLII	Die Bedeutung der Forschung für die Welt der Menschheit	42
XLIII	Die Aufgaben der Forschung für die Welt der Menschheit	43
XLIV	Die Methoden der Forschung für die Welt der Menschheit	44
XLV	Die Ergebnisse der Forschung für die Welt der Menschheit	45
XLVI	Die Anwendung der Forschung für die Welt der Menschheit	46
XLVII	Die Bedeutung der Forschung für die Zukunft der Menschheit	47
XLVIII	Die Aufgaben der Forschung für die Zukunft der Menschheit	48
XLIX	Die Methoden der Forschung für die Zukunft der Menschheit	49
L	Die Ergebnisse der Forschung für die Zukunft der Menschheit	50
LXI	Die Anwendung der Forschung für die Zukunft der Menschheit	51
LXII	Die Bedeutung der Forschung für die Welt der Zukunft	52
LXIII	Die Aufgaben der Forschung für die Welt der Zukunft	53
LXIV	Die Methoden der Forschung für die Welt der Zukunft	54
LXV	Die Ergebnisse der Forschung für die Welt der Zukunft	55
LXVI	Die Anwendung der Forschung für die Welt der Zukunft	56
LXVII	Die Bedeutung der Forschung für die Menschheit der Zukunft	57
LXVIII	Die Aufgaben der Forschung für die Menschheit der Zukunft	58
LXIX	Die Methoden der Forschung für die Menschheit der Zukunft	59
LXX	Die Ergebnisse der Forschung für die Menschheit der Zukunft	60
LXXI	Die Anwendung der Forschung für die Menschheit der Zukunft	61
LXXII	Die Bedeutung der Forschung für die Welt der Menschheit	62
LXXIII	Die Aufgaben der Forschung für die Welt der Menschheit	63
LXXIV	Die Methoden der Forschung für die Welt der Menschheit	64
LXXV	Die Ergebnisse der Forschung für die Welt der Menschheit	65
LXXVI	Die Anwendung der Forschung für die Welt der Menschheit	66
LXXVII	Die Bedeutung der Forschung für die Zukunft der Menschheit	67
LXXVIII	Die Aufgaben der Forschung für die Zukunft der Menschheit	68
LXXIX	Die Methoden der Forschung für die Zukunft der Menschheit	69
LXXX	Die Ergebnisse der Forschung für die Zukunft der Menschheit	70
LXXXI	Die Anwendung der Forschung für die Zukunft der Menschheit	71
LXXXII	Die Bedeutung der Forschung für die Welt der Zukunft	72
LXXXIII	Die Aufgaben der Forschung für die Welt der Zukunft	73
LXXXIV	Die Methoden der Forschung für die Welt der Zukunft	74
LXXXV	Die Ergebnisse der Forschung für die Welt der Zukunft	75
LXXXVI	Die Anwendung der Forschung für die Welt der Zukunft	76
LXXXVII	Die Bedeutung der Forschung für die Menschheit der Zukunft	77
LXXXVIII	Die Aufgaben der Forschung für die Menschheit der Zukunft	78
LXXXIX	Die Methoden der Forschung für die Menschheit der Zukunft	79
LXXXX	Die Ergebnisse der Forschung für die Menschheit der Zukunft	80
LXXXXI	Die Anwendung der Forschung für die Menschheit der Zukunft	81
LXXXXII	Die Bedeutung der Forschung für die Welt der Menschheit	82
LXXXXIII	Die Aufgaben der Forschung für die Welt der Menschheit	83
LXXXXIV	Die Methoden der Forschung für die Welt der Menschheit	84
LXXXXV	Die Ergebnisse der Forschung für die Welt der Menschheit	85
LXXXXVI	Die Anwendung der Forschung für die Welt der Menschheit	86
LXXXXVII	Die Bedeutung der Forschung für die Zukunft der Menschheit	87
LXXXXVIII	Die Aufgaben der Forschung für die Zukunft der Menschheit	88
LXXXXIX	Die Methoden der Forschung für die Zukunft der Menschheit	89
LXXXXX	Die Ergebnisse der Forschung für die Zukunft der Menschheit	90
LXXXXXI	Die Anwendung der Forschung für die Zukunft der Menschheit	91
LXXXXXII	Die Bedeutung der Forschung für die Welt der Zukunft	92
LXXXXXIII	Die Aufgaben der Forschung für die Welt der Zukunft	93
LXXXXXIV	Die Methoden der Forschung für die Welt der Zukunft	94
LXXXXXV	Die Ergebnisse der Forschung für die Welt der Zukunft	95
LXXXXXVI	Die Anwendung der Forschung für die Welt der Zukunft	96
LXXXXXVII	Die Bedeutung der Forschung für die Menschheit der Zukunft	97
LXXXXXVIII	Die Aufgaben der Forschung für die Menschheit der Zukunft	98
LXXXXXIX	Die Methoden der Forschung für die Menschheit der Zukunft	99
LXXXXXX	Die Ergebnisse der Forschung für die Menschheit der Zukunft	100

Die Arbeit wurde aus Mitteln der
Deutschen Forschungsgemeinschaft
unterstützt.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1.	Zur Biochemie der Glucocorticoide	4
1.1.1.	Biosynthese, Struktur und Wirksamkeit	4
1.1.2.	Sekretion	6
1.1.3.	Abbau und Ausscheidung	8
1.1.4.	Zellulärer Wirkungsmechanismus	9
1.2.	Pharmakologische Wirkungen	10
1.3.	Physiologische Wirkungen	12
1.3.1.	Auswirkungen auf den Wasser- und Elektrolyt- haushalt	13
1.3.2.	Auswirkungen auf den Kreislauf	13
1.3.3.	Auswirkungen auf den Protein- und Fettstoff- wechsel	14
1.3.4.	Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel	15
1.4.	Problemstellung	18
2.	Material und Methoden	21
2.1.	Versuchstiere, Haltung und Fütterung	21
2.2.	Versuchsdurchführung	22
2.2.1.	Versuchsanordnungen	22
2.2.2.	Katheterimplantation	24
2.2.3.	Injektionslösungen	25
2.3.	Probengewinnung	27
2.4.	Analytische Methoden	29
2.4.1.	Enzymatische Bestimmungen von Glucose, Lactat und Ketonkörpern	29
2.4.2.	Titrimetrische Bestimmung der Freien Fettsäuren	30
2.4.3.	Radioimmunologische Hormonbestimmungen	30
2.4.4.	Bestimmung der spezifischen Aktivität der Glucose-Tracer	31
2.4.5.	Qualitätskriterien der verwendeten analyti- schen Methoden	32

2.5.	Kinetische Terminologie und Berechnungen	34
2.5.1.	Definitionen	34
2.5.2.	Berechnungen	37
2.6.	Statistische Methoden	38
3.	Ergebnisse	39
3.1.	Tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Energiemetaboliten im Blutplasma von unbehandelten und DXM-behandelten Zwergziegen in Abhängigkeit von der Stoffwechselausgangslage	39
3.1.1.	Auswirkungen der DXM-Behandlung bei stoffwechselnormalen Tieren	39
3.1.2.	Auswirkungen der DXM-Behandlung bei hungernden Tieren	47
3.2.	Basalspiegel von Insulin und Glucagon sowie Glucosetoleranz bei unbehandelten und DXM-behandelten Zwergziegen in Abhängigkeit von der Stoffwechselausgangslage	55
3.2.1.	Auswirkungen der DXM-Behandlung bei stoffwechselnormalen Tieren	55
3.2.1.1.	Basalspiegel von Insulin und Glucagon	55
3.2.1.2.	Glucosetoleranz und Insulinantwort	59
3.2.2.	Auswirkungen der DXM-Behandlung bei hungernden Tieren	64
3.2.2.1.	Basalspiegel von Insulin und Glucagon	64
3.2.2.2.	Glucosetoleranz und Insulinantwort	68
3.3.	Differenzierende Glucoseumsatzmessungen mit Hilfe der Tracerkombination [U- ¹⁴ C]-, [6- ³ H]- und [2- ³ H]-D-Glucose und einer computergestützten 3-Kompartiment-Modellanalyse bei unbehandelten und DXM-behandelten Zwergziegen in Abhängigkeit von der Stoffwechselausgangslage	75

3.2.2.	Modellparameter unter Normalbedingungen und deren Veränderung nach DXM-Behandlung	79
3.2.3.	Modellparameter unter Hungerbedingungen und deren Veränderung nach DXM-Behandlung	86
4.	Diskussion	94
4.1.	Beurteilung der Experimentalbedingungen	94
4.2.	Zur hyperglykämischen Wirkung einer DXM-Behandlung bei gefütterten und hungernden Tieren	98
4.3.	Schlußfolgerungen	108
5.	Zusammenfassung	109
	Summary	111
6.	Literaturverzeichnis	113

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AcAc	Acetoacetat
DXM	Dexamethason
FFS	Freie Fettsäuren
I-HOB	D-(-)-3-Hydroxybutyrat
HWZ	Halbwertszeit
I/G	molarer Insulin/Glucagon-Quotient
IRL	irreversibler Verlust
IVGTT	intravenöser Glucosetoleranztest
KGW	Körpergewicht
NNR	Nebennierenrinde
RC	Recycling
SA	spezifische Radioaktivität
2T- bzw. 6T-	[2- ³ H]- bzw. [6- ³ H]-
VK	Variationskoeffizient
Wdk	Wiederkäuer

1. Einleitung

Der Name der Glucocorticoide leitet sich davon ab, daß sie in der Nebennierenrinde (NNR) gebildet werden und den Glucosestoffwechsel beeinflussen. Die ersten Untersuchungen, die diese Zusammenhänge erkennen ließen, erfolgten im Zeitraum zwischen 1908 und 1930. So fanden Bierry & Malloize 1908 zunächst eine Senkung des Blutzuckerspiegels bei adrenaletomierten Hunden. Maranon stellte 15 Jahre später bei Diabetikern mit Morbus Addison eine Überempfindlichkeit gegenüber Insulin fest. Cori & Cori nahmen schließlich im Jahre 1927 erstmalig eine systematische Untersuchung der Nebenniere und deren Beteiligung am Kohlenhydratstoffwechsel vor und beobachteten eine Abnahme des Glykogengehaltes der Leber nach Adrenalectomie (zitiert nach BAXTER & ROUSSEAU, 1979).

Als es möglich wurde, Extrakte von Nebennieren herzustellen, zeigten BRITTON & SILVETTE (1931) nach deren Injektion eine Anhebung der Blutglucosekonzentration sowie einen erhöhten Glykogengehalt in Muskeln und Leber bei normalen und adrenaletomierten Ratten und Mäusen.

Ende der 30er Jahre gelang die Isolierung (z.B. De FREMERY et al., 1937) und auch die Synthese der ersten Reinsubstanzen mit Glucocorticoidwirkung (z.B. STEIGER & REICHSTEIN, 1937). Cortisol konnte erstmals vor 40 Jahren synthetisiert werden (SARETT, 1946).

Nachdem die Synthese der Glucocorticoide gelungen war und diese in größeren Mengen produziert werden konnten, wurde auch verstärkt nach therapeutischen Einsatzmöglichkeiten gesucht. HENSCH et al. (1949) z.B. setzten "Compound E" oder Cortison erstmals bei einer Frau mit rheumatoider Arthritis ein. Die klinische Besserung war aufsehenerregend und diese Entdeckung wurde ein Jahr später mit dem Nobelpreis für Hensch, Kendall und Reichstein gewürdigt. Damit war jedoch nur ein Anfang gemacht, denn die therapeutische Erprobung von Glucocorticoiden erstreckte sich bald auf einen breiten klinischen Bereich.



STÖCKL et al. (1969) z.B. resümierten in einem Artikel zur Frage des Eintritts und der Dauer von Corticoidwirkungen: "Die Glucocorticoide werden wegen ihrer antiphlogistischen, antirheumatischen, antiallergischen und antitoxischen Eigenschaften in großem Umfang therapeutisch angewendet." Über diese Indikationen hinaus hat sich mit bestimmten Stoffwechselerkrankungen ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet aufgetan. Insbesondere die klinisch manifeste Ketose ist hier zu erwähnen, deren Behandlung mit Nebennierenextrakt bzw. in einem Fall mit Cortison erstmalig von HATZIOLOS & SHAW (1950) an Milchkühen erfolgreich durchgeführt wurde.

Eine Übersicht über die wichtigsten typischen klinischen Einsatzmöglichkeiten von Glucocorticoiden speziell in der Veterinärmedizin gibt Tabelle 1. Eine derartig breit gefächerte Anwendung war jedoch nur möglich, weil seit dem Beginn des Einsatzes von Glucocorticoiden auch viel Wissen über deren Biochemie, Physiologie und Pharmakologie erarbeitet wurde. Eine Übersicht zur Hormonwirkung von Glucocorticoiden geben SEIDEL (1975) und BAXTER (1976). Danach ist ihr direkter (Steroid-)Wirkungsmechanismus prinzipiell erkennbar, bleibt jedoch in bestimmten Anwendungsbereichen noch in den letzten Einzelheiten abzuklären. Die nach einem Konzept von INGLE (1952) entwickelte (einen zweiten Stimulus) "veranlassende" ("permissive") Wirkungsweise insbesondere im Stoffwechsel wird dagegen immer noch nicht in vollem Umfang verstanden.

Tabelle 1: Typische Beispiele für den therapeutischen Einsatz
von Glucocorticoiden in der Veterinärmedizin

Indikationen	Beispiele	Autoren
Allergien	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD, Pferd)	6
	eosinophiler Granulomkomplex (Katze)	3
	Dermatitiden, Urticaria, Seborrhoe	1
	Photosensibilitätsreaktion, Glottis-, Lungenödem	4
Autoimmun- krankheiten	Thrombozytopenie	6
Entzündungen	Arthrosen, Myositiden, Polyarthritiden, Keratitis, Keratokonjunktivitis, Thrombophlebitisvorbeuge, bösartiges Katarrhale Fieber (Rind)	4
Geburtsein- leitung	(bes. beim Wiederkäuer)	2
Schocktherapie	Schockprophylaxe bei Kolik, entero- toxämischer, hämorrhagischer Schock (bes. beim Pferd)	7
	prä- und postoperative Schockzustände	4
Stoffwechsel- krankheiten	Ketose (Wdk.)	5
	Eklampsie (Hund)	6
	Trächtigkeitstoxikämie (Schaf)	4
	funktionelle Hypoglykämie	2
Substitutions- therapie	Morbus Addison	6

1) BAXTER & ROUSSEAU, 1979; 2) GREENE, 1980; 3) KEHRL & FAUCI, 1983; 4) ROSENBERGER, 1978; 5) TEALE, 1983; 6) UPSON, 1979; 7) WILCKE & DAVIS, 1982;

1.1. Zur Biochemie der Glucocorticoide

1.1.1. Biosynthese, Struktur und Wirksamkeit

Die körpereigene Synthese führt in der NNR ausgehend von Cholesterol über mehrere Zwischenstufen zu Pregnenolon, das zu Progesteron umgewandelt wird. Aus dem Progesteron entsteht durch primäre Hydroxylierung am C-17-Atom sowie nachfolgender Hydroxylierung an C-21 und C-11 Cortisol (Abb. 1). Das für die biologische Wirksamkeit wichtige aktive Zentrum des Steroidmoleküls ist die 11 β -Hydroxy-Gruppe. Von zusätzlicher Bedeutung für die Rezeptoraffinität sind die Hydroxygruppen an C-21 und C-17 sowie die Ketogruppe an C-3. Bei den synthetischen Glucocorticoiden konnte durch Veränderung der Grundstruktur deren Wirkung potenziert und spezifiziert werden. So führte die Einführung eines Halogens (z.B. Fluor) in der Position 9 α zu einer Steigerung der entzündungshemmenden Wirkung und die Einführung einer weiteren Doppelbindung zwischen C-1 und C-2 zu einem weitgehenden Verlust der mineralocorticoiden Wirkung. Mit diesen Strukturveränderungen ist zudem auch eine Veränderung der Bindung an Transportproteine im Plasma verknüpft, und zwar in der Form, daß synthetische Glucocorticoide nicht gebunden werden. Cortisol dagegen ist im Blut zu ca. 80 % an ein spezifisches Transportprotein (Transcortin) und zu 10 % an Albumin bzw. Erythrozyten gebunden. Die restlichen 10 % liegen in freier Form vor. Synthetische Cortisolanaloga diffundieren daher rascher als Cortisol in die Gewebe, woraus sich auch ihre höhere Wirksamkeit ableiten läßt (KEHRL & FAUCI, 1983). So ist z.B. Dexamethason (9 α -Fluor-16 α -Methyl-Prednisolon) dreißigmal wirksamer als Cortisol.

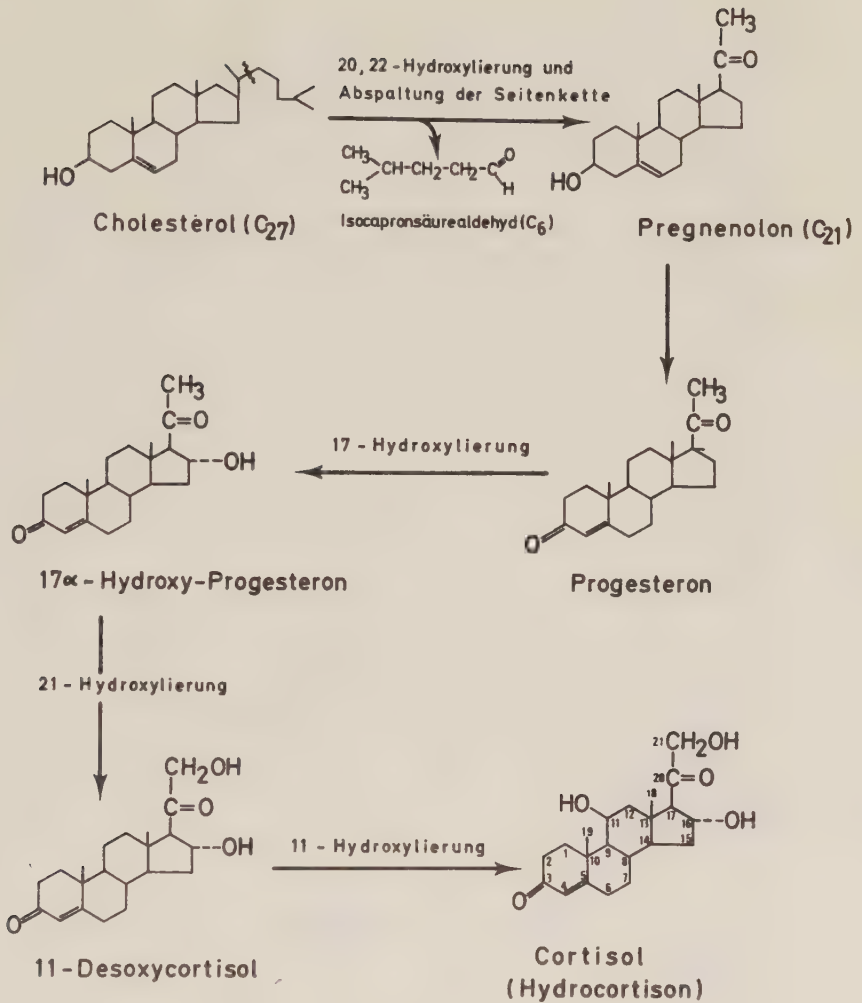


Abbildung 1: Übersicht zur Biosynthese der Glucocorticoide
(nach HARPER et al., 1975 und JUNGERMAN & MÖHLER, 1984)

1.1.2. Sekretion

Die NNR vermag keine größeren Mengen an Corticosteroiden zu speichern. Bei Bedarf muß daher die Biosynthese rasch gesteigert werden. Dieser Vorgang der Synthese zusammen mit der Sekretion der NNR-Hormone wird durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH oder Corticotropin) des Hypophysenvorderlappens kontrolliert. Die Sekretion von ACTH wiederum wird durch ein Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH oder Corticoliberin) reguliert, das vom Hypothalamus abgegeben wird (WILCKE & DAVIS, 1982).

Die Cortisol-Ausschüttung unterliegt einem negativen Rückkopplungsmechanismus. So führt eine Abnahme der freien Cortisolkonzentration im Serum zur Freisetzung von CRH im Hypothalamus, welches seinerseits die Freisetzung von ACTH in der Hypophyse stimuliert. Dieses regt schließlich die Bildung und Ausschüttung von Cortisol in der NNR an (UPSON, 1979).

Die Sekretion von CRH kann auch durch bestimmte äußere Einflüsse (z.B. Arbeit, Kälte oder Trauma) stimuliert werden, die einen erhöhten Bedarf an Glucocorticoiden signalisieren (FRICKE 1983). Eine besonders effiziente Unterdrückung der ACTH-Freisetzung als Folge dieser Feedback-Kontrolle tritt z.B. dann auf, wenn pharmakologische Dosen von Glucocorticoiden exogen zugeführt werden. Bei langfristiger, hochdosierter Corticoidtherapie kann es deshalb zu einer NNR-Insuffizienz mit nachfolgender Atrophie kommen (UPSON, 1979).

Normalerweise unterliegt die Cortisol-Ausschüttung einem zirkadianen Rhythmus mit der höchsten Konzentration im Blut am Morgen und einem Minimum am Abend. Umgekehrte Verhältnisse gelten bei nachtaktiven Tieren. In Tabelle 2 sind Angaben zur zirkadianen Rhythmik der Cortisolkonzentration bei verschiedenen Tierarten aus der Literatur zusammengefaßt. Auffällig ist dabei, daß die Cortisolspiegel bei Wiederkäuern, Pferd und Schwein in etwa um den Faktor 10 niedriger liegen als bei Mensch, Pavian und Ratte. Diese Besonderheit stellen

Tabelle 2: Angaben zur zirkadianen Rhythmik der Cortisolkonzentration im Plasma beim Menschen und verschiedenen Tieren

Mensch bzw. Tiere	Tagesmittel- wert im Blut (ng/ml)	maximale		bzw. Cortisolkonzentration Zeitpunkt (Uhr)	minimale		Autoren
		Zeitpunkt (Uhr)	Höhe (ng/ml)		Zeitpunkt (Uhr)	Höhe (ng/ml)	
Mensch	73.8	6.00 - 10.00	---	---	---	---	6
Pavian	203.1	11.40	300	---	---	110	9
Ratte	92.9	16.00 - 0.00	160	---	---	60	4
Katze	82.0	20.00 - 4.00	---	---	---	---	7
Stute	13.7	8.00	27	22.00	---	5	1
Schwein	8.1	10.00	14	14.00	---	6	1
Kuh	25.0	ab 0.00	50	nachmittags	---	0	3
	7.9	*	10	*	---	6	5
	6.7	---	---	18.00 - 2.00	---	---	12
Bulle	6.4	2.30 - 6.30	---	20.30	---	---	8
Schaf	2.0	---	> 8	17.00 - 1.00	---	0.4	11
	34.0	0.00	58	nachmittags	---	10	2
	14.0	6.30	22	5.00	---	0	10

--- keine Angaben; *) keine Zeitabhängigkeit

1) BOTTOMS et al., 1972; 2) FULKERSON & TANG, 1979; 3) FULKERSON et al., 1980; 4) GUILLEMIN et al., 1959; 5) HUDSON et al., 1974; 6) JUSKO et al., 1975; 7) KRIEGER et al., 1968; 8) MacADAM & EBERHART, 1972; 9) McINTOSH et al., 1981; 10) McNATTY et al., 1972; 11) THUN et al., 1981; 12) WAGNER & OXENREIDER 1972;

auch FULKERSON & TANG (1979) und THUN et al. (1981) fest, wobei Fulkerson eine schnellere Elimination des Cortisols aus dem Plasma für die niedrigeren Blutspiegel verantwortlich macht. HUDSON et al. (1974) weisen auf die Abhängigkeit der zirkadianen Cortisolsekretion vom Schlaf-Wach-Rhythmus hin und sehen ein Fehlen der Tiefschlafstadien beim Wiederkäuer als Erklärung für das Fehlen der tageszeitlichen Rhythmik und für die niedrigeren Cortisolspiegel an. SEIDEL (1975) schränkt die Vergleichbarkeit der Konzentrationsangaben verschiedener Untersucher stark ein, indem er nicht nur die Fehlerbreite der verschiedenen Bestimmungsarten als Unsicherheitsfaktor anführt, sondern auch die Berücksichtigung von Tierart, Altersgruppe, Geschlecht, Körpermasse und biologischer Leistungsphase sowie der Experimentalbedingungen fordert.

1.1.3. Abbau und Ausscheidung

Cortisol wird zum größten Teil in der Leber metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von rund 90 Minuten aus dem Plasma eliminiert (FRICKE, 1983; KEHRL, 1983). Der erste Schritt beim Abbau ist eine Reduktion der Doppelbindung zwischen C-4 und C-5 zu Dihydrocortisol, einer biologisch inaktiven Verbindung. Danach folgt die Reduktion der 3α -Keto-Gruppe zur Tetrahydroverbindung, die dann mit Glucuronsäure zu Tetrahydrocortisol- 3α -Glucuronid konjugiert wird. In geringem Umfang findet auch eine Konjugation mit Sulfat statt. Die Konjugate sind wasserlöslich und werden hauptsächlich im Urin (75 %), teilweise auch über die Galle in den Faeces (25 %) ausgeschieden. Wiederkäuer bevorzugen die Ausscheidung im Urin.

Der Abbau der synthetischen Glucocorticoide erfolgt aufgrund ihrer veränderten Struktur langsamer, wodurch sich ihre höhere Wirkungsdauer teilweise erklärt. Sie werden mit einer Halbwertszeit von 200 bis 300 Minuten aus dem Plasma ausgeschieden. Zusätzlich hält ihr pharmakologischer Effekt län-

ger an als ihre Plasmakonzentration (Tabelle 3). Dies hängt hauptsächlich mit dem intrazellulären Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide zusammen (s. 1.1.4.).

Tabelle 3: Angaben zur relativen Wirkstärke (Cortisol = 1):
Halbwertszeit (HWZ) der Elimination aus dem
Plasma und HWZ der biologischen Wirkung von syn-
thetischen Glucocorticoiden (nach FRICKE, 1983)

Steroid	Gluco- corticoide Wirkung	Mineralo- corticoide Wirkung	Plasma- Halbwertszeit (min)	Biologische Halbwertszeit (Std.)
Cortisol	1	1	90	8-12
Prednisolon	4	0.6	200	18-36
Triamcinolon	5	0	200	18-36
Betamethason	25	0	200	36-54
Dexamethason	30	0	200	36-54

1.1.4. Zellulärer Wirkungsmechanismus

Die Glucocorticoide gelangen über die Blutbahn bzw. die Körperflüssigkeiten zu ihren Zielgeweben. Sie diffundieren nach Dissoziation von Transcortin (Cortisol) bzw. direkt aus dem Blut durch die Zellmembran und binden an ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein. Solche steroidspezifischen Rezeptoren sind in fast allen Körpergeweben nachgewiesen worden. Eine Übersicht findet sich bei BAXTER (1976). Der Cortisol-Rezeptorkomplex gelangt in den Zellkern und bindet dort an das Chromatin (BAXTER & TOMKINS, 1971), wodurch es nach Abspaltung von Repressorproteinen von der DNA zu einer Aktivierung der Transkription kommt (TOMKINS & MARTIN, 1970; SVED & WILLIAMS, 1983). Die dadurch gebildete Messenger-RNA wird in das Zytosol ausgeschleust, wo dann durch Translation die Synthese spezifischer Proteine, z.B. Enzyme, angeregt wird, die schließlich hormonspezifische Wirkungen auslösen (s. Abb. 2).

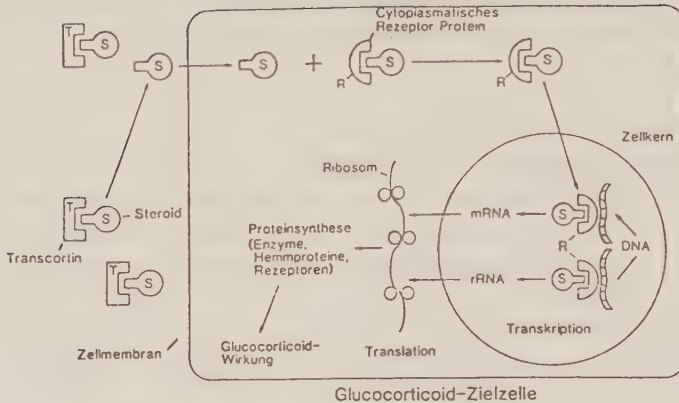


Abbildung 2: Zellulärer Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide (nach SWARTZ & DLUHY, 1978)

1.2. Pharmakologische Wirkungen

Bei exogen zugeführten Glucocorticoiden lassen sich physiologische (entsprechend den endogenen) und pharmakologische Wirkungen unterscheiden. Letztere werden durch hohe Dosen mit Blutspiegeln von etwa 10-facher physiologischer Konzentration ausgelöst und können als Eingriffe in gewebliche Vorgänge aufgefaßt werden (SCHWARZ et al., 1966). Es können dabei antiphlogistische, antitoxische, immunsuppressive (anti-allergische) und antirheumatische Wirkungen unterschieden werden (bezüglich des therapeutischen Einsatzes von Glucocorticoiden siehe auch Tabelle 1).

Die antiphlogistische Wirkung beruht im wesentlichen auf der Abdichtung der Gefäße (Membranstabilisierung) sowie der Verminderung der Phagozytosefähigkeit, der Gefäßprossung und der Leukozytenauswanderung, eosinophile Leukozyten ausgenommen (SCHWARZ et al., 1966; BAXTER 1976).

Die antirheumatische und antiallergische Wirkung der Glucocorticoide ist vor allem auf ihren antiproliferativen Effekt zurückzuführen. Sie hemmen die Fibroblastenbildung sowie die Kollagensynthese (FRICKE 1983). Weiterhin wird die Zellneubildung in den lymphatischen und myeloischen Geweben gehemmt (SCHWARZ et al., 1966; FAUCI et al., 1976; DETTEL, 1984). Darüber hinaus beeinflussen die Glucocorticoide die sog. antikörper- und zellvermittelte Hypersensitivität, indem sie durch ihre membranstabilisierende Wirkung (UPSON, 1979) die Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen bzw. die Freisetzung der sog. Lymphokinine und damit die allergische Reaktion verhindern. Eine detaillierte Übersicht dieser Vorgänge wird von FRICKE (1983) gegeben.

Der immunsuppressiven Wirkung der Glucocorticoide liegt im wesentlichen ein Eingriff in den Arachidonsäure-Stoffwechsel zugrunde (FRICKE, 1983).

Dabei wird die Phospholipase A gehemmt, die aus den bei Zellschädigungen freigesetzten Membranlipiden Arachidonsäure bildet. Daraus resultiert eine verminderte Arachidonsäuresynthese und damit eine verminderte Bildung von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen (SZCEKLIK & GRYGLEWSKI, 1983). Letztere sind als "slow reacting substance" auch für anaphylaktische Reaktionen verantwortlich.

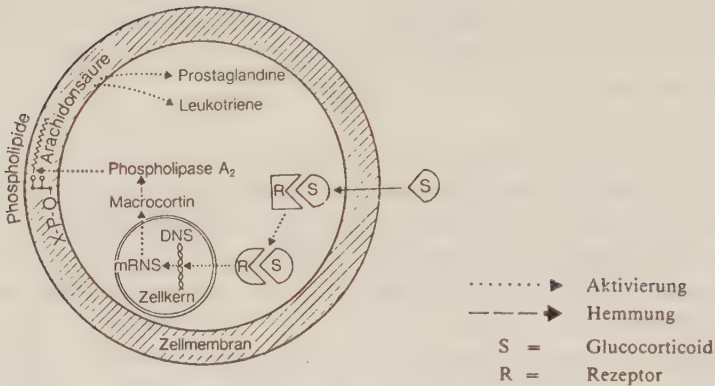


Abbildung 3: Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide auf den Arachidonsäurestoffwechsel (aus BADER, 1985)

1.3. Physiologische Wirkungen

Die Glucocorticoide sind lebenswichtige Hormone der Nebennierenrinde, die an der Regulation der Glucosehomeostase im Organismus beteiligt sind. BAXTER & ROUSSEAU (1979) charakterisieren die physiologische Wirkung von Glucocorticoiden allgemein als eine Beeinflussung des Substratflusses im intermediären Stoffwechsel und zwar in der Art, daß metabolische Energie aus Proteinen und Lipiden in Kohlenhydrate umgewandelt wird.

Darüber hinaus beeinflussen Glucocorticoide aber auch den Mineralstoff- und Wasserhaushalt und zeigen Kreislaufwirkung.

1.3.1. Auswirkungen auf den Wasser- und Elektrolythaushalt

Den Glucocorticoiden ist, mit Ausnahme der meisten synthetischen Analoge wie z.B. Dexamethason, auch eine mineralocorticoide Wirkung unterschiedlichen Ausmaßes zu eigen. So erhöhen sie einmal die Natrium-, Chlorid- und Wasserretention sowie die Kaliumexkretion in der Niere (SCHWARZ et al., 1966). Daneben fördern die Glucocorticoide die renale Exkretion von Protonen (im Austausch gegen Natrium) und Calcium. Letzteres kann zusammen mit einer antagonistischen Wirkung auf die intestinale Calciumresorption zu Osteoporose führen (TEALE 1983).

Zusätzlich zu dieser mineralocorticoiden Wirkung beeinflussen die Glucocorticoide auch den Wasserhaushalt. Sie erhöhen den renalen Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate (GANS, 1975) und wirken antagonistisch auf die Freisetzung von Vasopressin (BAXTER, 1976).

Durch ihre Wirkungen auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt erhöhen die Glucocorticoide auch das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen (UPSON, 1979).

1.3.2. Auswirkungen auf den Kreislauf

Zu direkten Kreislaufwirkungen ist der membranstabilisierende Effekt der Glucocorticoide, die Hemmung der Ansprechbarkeit der Peripherie auf vasokonstriktorische Substanzen und die positiv inotrope Wirkung zu zählen (BAXTER 1976; TEALE 1983). Unter diesen Gesichtspunkten ist auch der Einsatz von Glucocorticoiden in der Schocktherapie zu sehen (s. Tab. 1).

1.3.3. Auswirkungen auf den Protein- und Fettstoffwechsel

Glucocorticoide vermindern die Proteinsynthese (REILLY & FORD, 1974; SHOJI & PENNINGTON, 1977) und erhöhen den Proteinabbau (SCHWARZ et al., 1966; TEALE, 1983). Die Aminosäuren aus dem Proteinabbau und das aus dem Fettabbau gebildete Glycerol (s.u.) werden als Vorstufen für die Gluconeogenese verwendet. Daneben kommt es zu einer vermehrten renalen Ausscheidung von Aminosäuren und Harnstoff, was zu einer negativen Stickstoffbilanz führen kann (FRICKE, 1983).

Im weißen Fettgewebe, nicht dagegen im braunen Fettgewebe (BAXTER, 1976), entwickeln Glucocorticoide ebenfalls katabole Aktivitäten. Sie fördern die Lipolyse direkt aber auch indirekt ("permissive effect", INGLE, 1952), indem sie die Wirkung von Katecholaminen bzw. von Glucagon verstärken (MELBY, 1977; FRICKE, 1983).

Interessanterweise erfolgt beim Menschen nach langfristiger Glucocorticoidbehandlung eine Umverteilung des Körperfettes von den Extremitäten zu Gesicht und Nacken (FRICKE, 1983). Hier liegt offensichtlich in bestimmten Körperregionen ein direkter lipolytischer Effekt, in anderen Körperregionen dagegen gleichzeitig ein "permissiver" Effekt über Insulin vor (TEALE, 1983).

Die steroidinduzierte Zunahme an Glucose kann über die durch Lipolyse freigesetzten Fettsäuren noch zusätzlich gesteigert werden. Diese sparen nämlich Glucose und Aminosäuren ein, wenn sie zur Energiegewinnung verstoffwechselt werden. So wird die Gluconeogenese einerseits durch Bereitstellung von Energie, andererseits durch Bereitstellung von NADH aus der Fettsäuren-Oxidation gefördert (BAXTER, 1976).

1.3.4. Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Die Erkenntnis, daß Glucocorticoide dem Organismus die Fähigkeit erhalten, Gluconeogenese und Glykogenese auszuführen, geht letztlich auf die klassischen Studien von LONG et al., (1940) zurück. Seit dieser Zeit besteht auch generell Übereinstimmung darin, daß die Leber einen Hauptwirkungsort für Glucocorticoide darstellt (THOMPSON & LIPPMAN; 1974).

Nach BAXTER (1976) stellen die Auswirkungen der Glucocorticoide auf den Kohlenhydratstoffwechsel sogar die Kernwirkung dar, von der sich alle anderen physiologischen Wirkungen ableiten lassen.

Die Rolle, die die endogenen Glucocorticoide bei der Aufrechterhaltung der Fähigkeit des Organismus zur Gluconeogenese einnehmen, ist wohl dokumentiert. Danach produziert die isoliert perfundierte Leber von adrenaletomierten Tieren deutlich weniger Glucose aus Lactat als die von intakten Tieren (EXTON & PEAK, 1969). Diese Beeinträchtigung der gluconeogenetischen Fähigkeit der Leber adrenaletomierter Tiere konnte entweder durch eine vorangehende Injektion von Dexamethason oder dessen Zusatz zum Perfusat aufgehoben werden (FRIEDMANN et al., 1967). Letzteres stimmt auch mit früheren Ergebnissen überein, die ebenfalls einen direkten Effekt der Glucocorticoide auf die hepatische Glucoseproduktion zeigten (HAYNES, 1962; HAYNES jr., 1964). Legt man die Ergebnisse von EXTON et al. (1976) zugrunde, so liegt die mögliche Störung in der Leber adrenaletomierter Ratten in dem Schritt zwischen Pyruvat und Phosphoenolpyruvat.

Obwohl eine Reihe von Experimentatoren einen Defekt in der Leber adrenaletomierter Tiere nachweisen konnten, ist die Natur dieses Defektes offensichtlich schwer faßbar und nicht leicht reproduzierbar. So zeigten Untersuchungen in vivo an adrenaletomierten und normalen Tieren, daß bestimmte Schlüsselenzymaktivitäten und das Metabolitprofil der Leber in gleicher Weise betroffen waren, wenn beide Tiergruppen ausgedehnt hungern mußten (SEITZ et al., 1978). Ebenso konnten Traceruntersuchungen in vivo keine Differenzen zwischen bestimmten metabolischen Parametern adrenaletomierter und normaler Tiere aufzeigen (DUNN et al., 1978).

All diese Ergebnisse besagen also nicht mehr und nicht weniger, als daß in einigen Experimenten die Leber adrenalektomierter Tiere eine Beeinträchtigung der Gluconeogenese zeigt, in anderen Experimenten aber die Lokalisation eines derartigen Defektes in der Leber nicht demonstriert werden konnte. Letztere Berichte tendieren dazu, den extrahepatischen Effekten der Glucocorticoide eine dominante Rolle bei der Verminderung der Gluconeogenese durch einen Mangel an Glucocorticoiden zuzuschreiben.

Die zusätzliche Verabreichung von Glucocorticoiden führt bei allen bisher untersuchten Spezies zu einer deutlichen Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut, so auch bei gefütterten (REILLY & FORD, 1974) und hungernden Schafen (BASSETT, 1968). Die Hyperglykämie tritt in der Regel 3 bis 4 Stunden nach einer Glucocorticoidbehandlung auf, und zwar vermutlich primär infolge einer peripheren Wirkung. MUNCK (1971) z.B. konnte bei Versuchen an Haut-, Fett- und Lymphgewebe von Ratten *in vitro* eine Hemmung der Aufnahme und Metabolisierung von Glucose nach Zusatz von Cortisol zum Inkubationsmedium feststellen. Eine derartige Verminderung des Glucoseumsatzes trotz der infolge der Hyperglykämie erhöhten Insulinspiegel resultiert wahrscheinlich aus einer herabgesetzten Insulinempfindlichkeit (=Insulin-Resistenz), wie sie von OLEFSKY (1975) bei isolierten Rattenadipozyten nach Glucocorticoidzusatz demonstriert werden konnte.

Darüberhinaus zeigt sich in den gleichen peripheren Geweben eine Abbausteigerung mit vermehrter Freisetzung von freien Fettsäuren, Glycerol und Aminosäuren (BAXTER, 1976). Ein Teil dieser reichlich anflutenden Substrate wird offensichtlich in Leber und Niere für die Gluconeogenese verwendet, wie die erhöhte Einbaurate von ^{14}C aus [U- ^{14}C]-Alanin in Glucose bei Betamethason-behandelten Schafen vermuten läßt (REILLY & BLACK, 1973). Da wegen des erhöhten Blutglucosespiegels eine Ausschleusung von Glucose aus der Leber erschwert ist, kann dies eine Steigerung der Umwandlung von neusynthetisierter Glucose in Glykogen zur Folge haben (SCHWARZ et al., 1966;

BAXTER, 1976; BROCKMAN, 1986). Unterstützt wird dieser Vorgang noch dadurch, daß Glucocorticoide auch die Aktivierung der Glykogensynthetase in der Leber erhöhen (De WULF et al., 1971).

Inwieweit diese und die in der Leber ebenfalls zu beobachtende Aktivitätssteigerung wichtiger Schlüsselenzyme der Gluconeogenese, wie z.B. der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Pyruvatcarboxylase, Glucose-6-Phosphatase und Fructose-1,6-Diphosphatase (EXTON, 1972; BAXTER, 1976), auf dieselbe Glucocorticoidwirkung (Enzyminduktion) zurückzuführen sind und/oder nur infolge der erhöhten Substratanflutung auftreten, bleibt noch abzuklären. Interessant ist, daß Rinder bei dieser Aktivitätssteigerung von Leberenzymen eine Ausnahme bilden, da bei ihnen die Enzyme Phosphoenolpyruvatcarboxykinase und Fructose-1,6-Diphosphatase durch Glucocorticoide offensichtlich nicht stimuliert werden können (BAIRD & HEITZMAN, 1970).

Obwohl die Leber der Hauptort der Gluconeogenese ist, sei auch auf die renale Gluconeogenese vorwiegend aus Aminosäuren und Lactat hingewiesen, die besonders im Hungerzustand an Bedeutung gewinnen kann (EXTON, 1972; BERGMAN, 1983).

Nach LANDAU (1960) stimulieren Glucocorticoide die Gluconeogenese auch in diesem Organ.

1.4 Problemstellung

Wie in der Einleitung bereits dargestellt, beziehen die Glucocorticoide ihre Bezeichnung hauptsächlich aus ihrer Wirkung auf den Blutglucosespiegel. Dies ist auch der Effekt, der bei den Wiederkäuern seit den Ergebnissen von HATZIOLOS & SHAW (1950) im Mittelpunkt des Interesses steht. Da der therapeutische Einsatz der Glucocorticoide in der Regel bei Glucosemangelzuständen erfolgt (bei Wiederkäuern vor allem produktionsbedingte Stoffwechselentgleisungen), ist es von grundlegendem Interesse, Einblick in Art und Umfang derjenigen Mechanismen zu erhalten, die am Zustandekommen bzw. der Aufrechterhaltung der hyperglykämischen Wirkung beteiligt sind.

Zwei Wirkungsmechanismen - eine erhöhte Glucoseproduktionsrate bzw. eine verminderte Glucosestoffwechselrate - wurden bisher diskutiert. Verfolgt man die Literatur, so hat sich diesbezüglich sogar eine Kontroverse entwickelt, obwohl die beiden Wirkungsarten sich nicht gegenseitig ausschließen müßten.

So erbrachten frühe und einfache Tracerexperimente bei Wiederkäuern und auch bei Nicht-Wiederkäuern im Zusammenhang mit Glucocorticoiden entweder eine unveränderte Glucoseproduktionsrate (BASSET et al., 1966), einen Anstieg der Glucoseproduktionsrate (WELT et al., 1952; ALTSZULER et al., 1957; ISSEKUTZ et al., 1972; REILLY & FORD, 1974) oder eine Beeinträchtigung des peripheren Glucosestoffwechsels (BASSETT & WALLACE, 1967). Neuere, differenziertere Tracermessungen komplizieren die Angelegenheit noch dadurch, daß entweder keine Beeinflussung des chemischen Glucose-C-Recycling (z.B. Cori/Alanin-Recycling: DUNN et al., 1977), eine massive Steigerung des chemischen Recycling (z.B. "futile cycling": SHAW et al., 1976; ISSEKUTZ, 1977) oder nur eine deutliche Zunahme beim physikalischen Glucose-Recycling (z.B. Wiedereintritt (Redistribution) von Glucose aus extravasalen Verteilungsräumen: KRONFELD & HARTMAN, 1973) festgestellt wurden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an Wiederkäuern mit Hilfe einer differenzierenden Radioisotopen-Verdünnungstechnik und einer computergestützten Kompartimentalanalyse des Tracerverhaltens im Blutplasma einen qualitativen und quantitativen Einblick in die vielfältigen, zum Teil nicht direkt meßbaren, metabolischen Glucoseflüsse bei glucocorticoidinduzierter Hyperglykämie zu erhalten. Da eine der meßtechnischen Voraussetzungen bei den Tracerversuchen ein stabiler Glucosespiegel (=steady state) war, sollte ein Glucocorticoid zur Anwendung kommen, das eine möglichst gleichmäßige und lang andauernde Hyperglykämie verursacht. Basierend auf der Untersuchung von SCHILLINGER (1978), der verschiedene synthetische Glucocorticoid-Präparate in Bezug auf ihre glucosurie-induzierende Wirkung miteinander verglich, wurde Dexamethason (DXM) in Form des Devan^R (Hoechst, Frankfurt) ausgewählt. Im einzelnen sollten anhand des irreversiblen Verlustes (IRL) bestimmter Glucose-Tracer Veränderungen bei der Gluconeogenese (anhand des IRL von [6-³H]-Glucose), dem irreversiblen metabolischen Glucoseverlust (anhand des IRL von [U-¹⁴C]-Glucose) und verschiedenen Recyclingformen (z.B. Cori/Alanin-Recycling; Futile Cycling zwischen Glucose und Glucose-6-Phosphat) während dieser DXM-Behandlung dargestellt werden. Mögliche Auswirkungen auf die hormonellen Regler der Glucoseproduktion (Glucagon) und der Glucoseutilisation (Insulin) sollten anhand der Spiegel von Insulin und Glucagon im Blut sowie anhand der Glucose-Elimination und der Insulinantwort nach exogener Glucosezufuhr (intravenöser Glucosetoleranztest) ermittelt werden. Da die Stoffwechselausgangslage möglicherweise einen erheblichen Einfluß auf die Qualität und die Quantität der Glucocorticoidwirkung haben kann (eventuell ist dies auch ein Grund für das zum Teil widersprüchliche Erscheinungsbild der Glucosewirkungsmechanismen), sollte dieser Aspekt bei zwei leicht reproduzierbaren experimentellen Modellzuständen (gefüttert - hungernd) Berücksichtigung finden. Der Umfang der finanziellen Aufwendungen für Tracerexperimente sowie Auflagen des Strahlenschutzes zwingen dazu, derartige Untersu-

chungen an einer begrenzten Anzahl von Tieren mit möglichst geringem Körpergewicht durchzuführen. Die Verwendung der afrikanischen Zwergziege, ein in zahlreichen Stoffwechseluntersuchungen bereits bewährter "Laborwiederkäuer" (FERUCHE, 1981; KLOE, 1983; BENDISCH, 1986; STANGASSINGER, 1986) bot hierfür die besten Voraussetzungen.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere, Haltung und Fütterung

Als Versuchstiere standen insgesamt sieben männliche Ziegen-kastraten der Rasse "Afrikanische Zwergziege" im Alter von rd. 3 - 4 Jahren zur Verfügung. Das mittlere Körpergewicht der einzelnen Tiere ist getrennt nach Stoffwechselzuständen der Tabelle 4 zu entnehmen. Danach betrug das jeweils aus allen Versuchseinsätzen errechnete mittlere Körpergewicht der Versuchstiere für den Stoffwechselzustand "gefüttert" 34.7 ± 5.72 kg ($n = 51$) bzw. 33.7 ± 5.46 kg ($n = 36$) für den Stoffwechselzustand "hungernd".

Tabelle 4: Mittleres Körpergewicht (kg) der Versuchstiere bei unterschiedlichem Stoffwechselzustand.

Versuchs- tiere	gefüttert		hungernd (69 bis 109 h)	
F1	34.75 ± 2.06^a	(4) ^b	32.00^a	(1) ^b
Fu	41.67 ± 2.52	(3)	40.50	(1)
Ge	38.45 ± 3.24	(11)	37.72 ± 3.16	(9)
Zi	39.82 ± 1.72	(11)	38.11 ± 1.27	(9)
Sc	31.00 ± 0.50	(3)	29.00	(1)
Zo	26.18 ± 1.89	(10)	25.69 ± 1.49	(8)
Lo	32.31 ± 2.27	(9)	32.14 ± 1.41	(7)

a) $\bar{x} \pm s$

b) Zahl der Wägungen (abhängig von der Zahl der Versuchsdurchführungen)

In der versuchsfreien Zeit standen die Tiere in Einzelboxen mit Stroh Einstreu. Die Fütterung erfolgte zweimal täglich (7.30 und 16.00 Uhr) mit gutem Wiesenheu ad libitum bei freiem Zugang zu Wasser und Minerallecksteinen.

Für die Versuchsdurchführungen waren jeweils zwei Tiere gleichzeitig im Tierstall des Isotopenlabors in Stoffwechselkäfigen bei künstlicher Beleuchtung (7.00 - 19.00 Uhr) und Dauerbelüftung untergebracht. Dabei waren die Tiere nicht nur während der eigentlichen Versuchsdauer, sondern auch in einer Vorperiode von 24 Stunden zur Eingewöhnung und bei Tracerversuchen auch in einer 3- bis 5-tägigen Nachperiode einzeln in einem erhöhten Stoffwechselkäfig mit Gitterrostboden in Anbindehaltung untergebracht. Die Ziegen hatten Sichtkontakt zueinander und waren an diese Art der Unterbringung gewöhnt sowie mit allen für die Versuchsdurchführung notwendigen Manipulationen vertraut. Die Erholungspause der Tiere bis zur Wiederverwendung in einem weiteren Experiment lag zwischen 3 und 5 Wochen.

2.2. Versuchsdurchführung

Es wurden Versuche bei zwei Stoffwechselzuständen (gefüttert und hungernd) mit unbehandelten (Kontrolle) und DXM-behandelten Tieren durchgeführt.

Beim Stoffwechselzustand "gefüttert" erfolgte aus versuchstechnischen Gründen nur einmal täglich eine Fütterung. Der Stoffwechselzustand "hungernd" wurde nach mindestens 69-stündigem Futterentzug erreicht und erstreckte sich je nach Versuchsdauer bis zu 109 Stunden.

2.2.1. Versuchsanordnungen

Bei den oben beschriebenen vier Behandlungen wurden jeweils drei verschiedene Untersuchungen durchgeführt.

In einer ersten Versuchsreihe wurde der jeweilige tageszeitliche Konzentrationsverlauf von Energiemetaboliten (Glucose, Lactat, 3-Hydroxybutyrat, Acetoacetat und Freie Fettsäuren) und von Stoffwechselhormonen (Insulin und Glucagon) im Blut verfolgt. Dabei erstreckte sich der Beobachtungszeitraum bei den unbehandelten Tieren über einen Versuchstag (6.00 bis 21.00 Uhr) und bei den DXM-behandelten Tieren über zwei Versuchstage, und zwar jeweils von 5.00 bzw. 6.00 Uhr bis 21.00 Uhr (Einzelheiten s. Abb. 5).

In einer zweiten Versuchsreihe wurde die Glucoseansprechbarkeit des endokrinen Pankreas in Form der Sekretion von Insulin als dem wichtigsten Hormon des Kohlenhydratstoffwechsels bei allen vier Zuständen untersucht. Zu diesem Zweck wurde um 10.00 Uhr vormittags eine intravenöse Glucosebelastung (intravenöser Glucose-Toleranztest = IVGTT) mit einer bei Zwergziegen bewährten Dosierung von $1 \text{ g Glucose/kg}^{0.75} \text{ Körpergewicht}$ (Kloe, 1983) durchgeführt. Die darauffolgende Blutprobenentnahme zur Messung des Konzentrationsverlaufes von Glucose und immunoreaktivem Insulin im Plasma erstreckte sich über zwei Stunden (siehe Abb. 5).

In einer dritten Untersuchungsreihe sollte der metabolische Glucosefluß mit Hilfe der Radioisotopentechnik differenziert und quantifiziert werden. Dazu wurde nach einer einmaligen raschen (10 - 20 sec.) intravenösen Injektion ^3H - (T) und ^{14}C -markierter Glucose-Tracer in einer bestimmten Kombination ($[\text{U-}^{14}\text{C}]$ - zusammen mit $[\text{6-}^3\text{H}]$ - bzw. $[\text{2-}^3\text{H}]\text{-D-Glucose}$) die Abnahme der jeweiligen spezifischen Radioaktivität (SA) im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit verfolgt. Die Frequenz der Probenentnahme ist Abbildung 5 zu entnehmen. Die Applikation des jeweiligen Tracer-Gemisches bei allen vier Behandlungen erfolgte am Versuchstag gleichbleibend um 10.00 Uhr vormittags. Ausgehend von den Ergebnissen der ersten Versuchsreihe konnte von diesem Zeitpunkt an bei den DXM-behandelten Tieren ein mehrstündig andauerndes, weitgehend stabiles Glucosekonzentrationsplateau erwartet werden. Diese Glucosehomeostase war Voraussetzung für Umsatzmessungen mit Hilfe der Tracer-Injektion.

Nach Beendigung eines Tracerversuches blieben die Tiere noch 3 - 5 Tage zur Dekontamination in der Isotopenabteilung.

2.2.2. Katheterimplantation

Um eine frequente, möglichst streßfreie Blutentnahme über einen längeren Zeitraum mit vorher festgelegter Probenfolge sicherzustellen, wurde den Tieren 12 - 24 Stunden vor Beginn des eigentlichen Versuchsablaufes ein Venenverweilkatheter (Hemocath 1.2 x 1.7 mm L 30 cm; Fa. Vygon, Aachen) nach Punktion einer Vena jugularis externa in mittlerer Höhe des Halsbereiches gelegt und herzwärts vorgeschoben, so daß angenommen werden konnte, daß die Katheterspitze in der Vena cava cranialis vor dem rechten Vorhof zu liegen kam. Nach Fixierung des externen Katheterendes mit einer elastischen Klebinde (Peha^R-haft; Fa. Hartmann, Heidenheim) erleichterte ein frei beweglicher Verlängerungskatheter (Jugoseld 1.4 x 2.7 mm L 20 cm; Fa. Vygon, Aachen) die Blutentnahme und verringerte eine durch wiederholten Körperkontakt bedingte Beruhigung der Tiere.

Zwischen den einzelnen Blutentnahmen wurde der Katheter mit einem Antikoagulans (isotonische Natriumcitrat-Lösung; Fa. Fresenius, Bad Homburg) gefüllt. Dies hatte zur Folge, daß bei jeder Blutprobenentnahme die ersten 1 - 2 ml als Blut-Antikoagulans-Mischung zu verwerfen waren.

Meist blieb der Venenkatheter nach Beendigung eines Versuches liegen bis ein neuer Stoffwechsel- oder Behandlungszustand erreicht war und wurde dann nochmal benutzt. An diesen versuchsfreien Tagen standen die Tiere weiter in den Stoffwechselkäfigen unter den jeweils erforderlichen Bedingungen (z.B. Ruhepause, Auffüttern, Fasten), wobei der Katheter täglich zweimal mit isotonischer Kochsalzlösung (Fa. Fresenius, Bad Homburg) gespült und wieder mit Antikoagulans gefüllt wurde. Die Gesamtverweildauer des Venenkatheters betrug dadurch maximal drei Wochen.

Tabelle 5: Eintritt, Maximum und Dauer der Wirkung von Devan^R bei verschiedenen Tierarten;
(Produktinformation Hoechst)

Tierart	Wirkungsverlauf (in h nach i.v.-Appl.) ^a		
	Eintritt	Maximum	Dauer
Pferd	2 - 6	6 - 48	56 - 72
Rind	6	8 - 32	48 - 72
Schaf	2	6 - 8	32
Hund	2	6 - 8	32

a) bestimmt anhand der Erhöhung des Blutglucosespiegels und der Senkung der Eosinophilen (Thorn-Test)

Die verwendeten Tracer [U-¹⁴C]-, [6-³H]- und [2-³H]-D-Glucose wurden nach Bedarf von der Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig bezogen und den Herstellerempfehlungen entsprechend bis zum Verbrauch gelagert. Über die spezifischen Radioaktivitäten und radioaktiven Konzentrationen gibt Tabelle 6 Auskunft.

Tabelle 6: Angaben zur spezifischen Radioaktivität (SA) und zur Radioaktivitätskonzentration (C) der verwendeten Tracer

Tracer	SA in GBq/mmol	C in MBq/ml
[U- ¹⁴ C]-D-Glucose	> 8.5	37
[6- ³ H]-D-Glucose	740 - 1500	37
[2- ³ H]-D-Glucose	370 - 925	37

Zur Herstellung der Injektionslösungen wurden am Versuchstag vor Beginn des Experimentes - entsprechend der vorgesehenen Tracerkombination - jeweils 0.1 ml = 3.7 MBq des entsprechenden Tracers entnommen und zusammen mit steriler physiologischer NaCl-Lösung auf ein Volumen von 3 ml aufgefüllt. Dieser Tracermischung wurden zwei Aliquote (je 0.02 ml) zur Bestimmung der enthaltenen tracerspezifischen Radioaktivitätsdosis entnommen, mit 1 ml 0.9 %iger NaCl-Lösung verdünnt und zusammen mit den Plasmaproben des Versuchs bis zur Analyse gelagert. Das verbleibende Volumen (2.96 ml) der Tracermischung wurde mit Hilfe mehrmaliger NaCl-Spülungen quantitativ in eine Einwegspritze aufgenommen und gelangte dann in einem Endvolumen von ca. 15 ml zur Injektion.

Als Injektionslösung für die Versuchsreihe der intravenösen Glucosetoleranztests diente eine 40 %ige Glucoselösung (Salvia; Fa. Boehringer, Mannheim), die den Tieren entsprechend ihrem metabolischen Körpergewicht dosiert innerhalb von 30 sec. i.v. appliziert wurde.

2.3. Probengewinnung

Sämtliche Blutproben wurden über den Venenverweilkatheter aus der Vena cava cranialis mit Hilfe unterschiedlicher Sicherheitsmonovetten entnommen (Fa. Sarstedt, Nümbrecht). So erfolgte die Probenentnahme (6 ml) zur Bestimmung der Metabolite Glucose, Lactat, Ketonkörper und Freie Fettsäuren in Sicherheitsmonovetten mit Ammoniumheparinat als Gerinnungshemmer und einem trennschichtbildenden Granulat, die Probenentnahme (2 ml) zur Hormonbestimmung in Monovetten mit Kalium-EDTA. Letztere wurden zusätzlich vor der Entnahme mit 0.1 ml eines Proteinase-Inhibitors versetzt (Trasylo1^R, 20 000 KIE*/ml; Fa. Bayer, Leverkusen). Beginn und Dauer der Blutprobenentnahme richteten sich nach der jeweiligen Versuchsanordnung und sind zusammen mit der Entnahmefrequenz in Abbildung 5 wiedergegeben.

*) KIE = Kallikrein-Inhibitor-Einheit

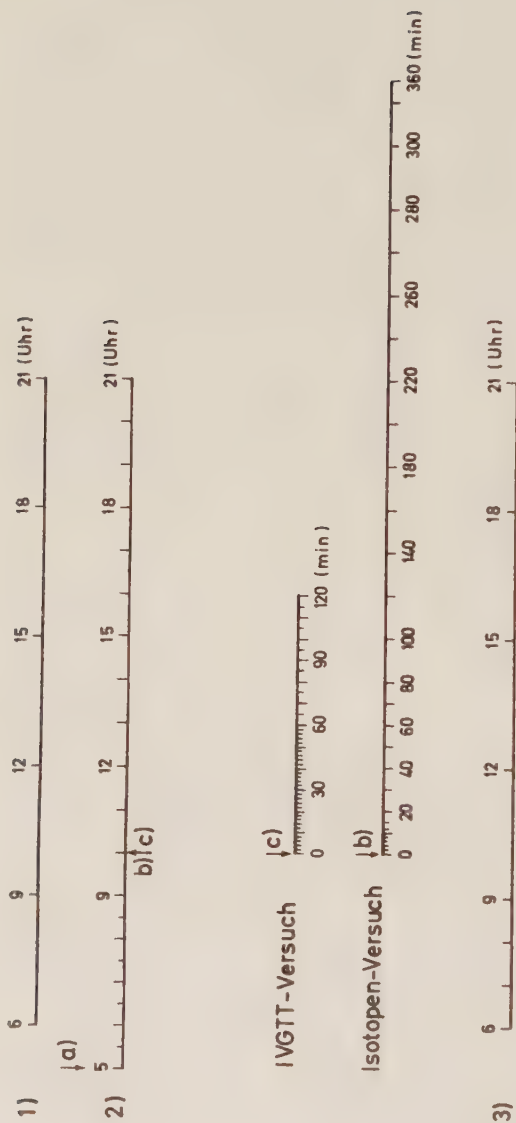


Abbildung 5: Probengewinnungsplan der verschiedenen Versuchsanordnungen
(Jede Probenentnahme wird durch einen Strich symbolisiert.)

Jede Blutprobe wurde sofort nach der Entnahme im Eisbad (0°C) gekühlt und anschließend möglichst rasch zur Plasmagewinnung zentrifugiert (10 min bei 3000 g). EDTA-Plasma wurde nach den Arbeitsvorschriften des Glucagon-RIAs in einer Kühlzentrifuge (Sigma 20.000; Fa. Sigma, Osterode) bei $+4^{\circ}\text{C}$ gewonnen.

Das Plasma wurde entsprechend der Anzahl und Art der Messungen portioniert und bis zur Analyse bei -20°C gelagert.

2.4. Analytische Methoden

2.4.1. Enzymatische Bestimmungen von Glucose, Lactat und Ketonkörpern

Die Glucosekonzentration wurde enzymatisch teils direkt im Plasma mit Hilfe eines Automaten (Glucose-Analyser 2, Typ 6517; Fa. Beckman, München; Glucoseoxidase EC 1.1.3.4) anhand der Sauerstoffabnahme, teils nach Enteiweißung des Plasmas (0.3 M HClO_4 ; Verdünnung 1:11) mit einer Test-Kombination (Glucose GOD-Perid^R-Methode; Fa. Boehringer, Mannheim; Glucoseoxidase EC 1.1.3.4 und Peroxidase EC 1.11.1.7) anhand einer Farbreaktion bestimmt.

Die Lactatkonzentration im Plasma wurde nach einem Enteiweißungsschritt (1 M HClO_4 ; Verdünnung 1:2) nach der Methode von GUTMANN & WAHLEFELD (1974) enzymatisch (Lactatdehydrogenase EC 1.1.1.27) bestimmt.

Die Konzentrationen der Ketonkörper D(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HOB) bzw. Acetoacetat (AcAc) wurden in enteivweißtem (1 M HClO_4 ; Verdünnung 1:2), neutralisiertem (KOH) Plasma nach der Methode von WILLIAMSON & MELLANBY (1974) bzw. MELLANBY & WILLIAMSON (1974) mit geringfügigen Änderungen (EMMANUEL et al., 1979) enzymatisch (3-HOB-Dehydrogenase EC 1.1.1.30) bestimmt.

2.4.2. Titrimetrische Bestimmung der Freien Fettsäuren

Die verwendete Methode zur Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) im Plasma beruht auf einer titrimetrischen Bestimmung der Carboxylgruppen (ANNISON, 1960) der aus dem Plasma extrahierten FFS (DOLE, 1956). Sie wurde von WOLFSCHAFFNER (1984) ausführlich beschrieben. Die Berechnung der Konzentration erfolgte über einen bei allen Bestimmungen mitgeführten Palmitinsäurestandard (20 $\mu\text{mol/ml}$).

2.4.3. Radioimmunologische Hormonbestimmungen

Die Konzentration der beiden Hormone Insulin und Glucagon im Plasma wurde jeweils über einen spezifischen Radioimmuntest bestimmt (INSIK 5, Insulin Radioimmunoassay Kit; CM-GLU, Glucagon Radioimmunoassay Kit; beide Isotopen Diagnostik CIS GmbH, Dreieich).

Das Prinzip dieser Radioimmunoassays beruht auf der Konkurrenz des ^{125}J -markierten Hormons und des unmarkierten Hormons in Standard und Proben um eine begrenzte Anzahl spezifischer Antikörper. Nach einer Inkubation verhält sich die Menge an antikörpergebundenem, markiertem Hormon umgekehrt proportional zu der Menge an unmarkiertem Hormon. Das antikörpergebundene, markierte Hormon wird durch Zugabe eines zweiten Antikörpers ausgefällt und abzentrifugiert. Die Aktivität des Präzipitates wird nach Dekantieren des Überstandes in einem Gamma-Zähler gemessen (Auto-Gamma^R 500; Packard Instruments, Frankfurt).

Die untere bzw. obere Nachweisgrenze der Bestimmungen lag für Insulin bei 2.5 bzw. 200 $\mu\text{U/ml}$ und für Glucagon bei ca. 4 bzw. 50 ng/ml .

Die Spezifität der Insulinbestimmung betrug 100 % für Insulin mit 0.25 % bzw. weniger als 0.07 % Kreuzreaktion für Glucagon bzw. C-Peptid. Bei der Glucagonbestimmung wurde pankreatisches Glucagon zu 100 % erfasst und die Kreuzreaktion mit enteralem Glucagon bzw. Darmextrakt (Jejunum und Ileum) lag bei weniger als 3 bzw. 1 % (nach Herstellerangaben).

2.4.4. Bestimmung der spezifischen Aktivität der Glucose-Tracer

Um den spezifischen Radioaktivitätsverlauf der applizierten Tracer bestimmen zu können, mußte zunächst die Glucose aus dem Blutplasma isoliert werden. Dies erfolgte nach der Methode von SCHMIDT et al. (1975) auf der Grundlage einer Anionenaustausch-Säulenchromatographie. Die weitere Behandlung der glucosehaltigen Säuleneluate (Eindampfen bis zur Trockne zum Entfernen des stoffwechselbedingten $^3\text{H}_2\text{O}$, Wiederaufnahme in 1 ml Aqua bidest.) sowie die Behandlung der radioaktiven Injektionslösungen zur Bestimmung der applizierten Tracerdosis (D) erfolgte nach den Angaben bei STANGBASSINGER (1986).

Zur Radioaktivitätsmessung wurden die nach Vorschrift weiterverarbeiteten Säuleneluate (0.9 ml) mit Szintillator (10 ml Quickszint 212; Fa. Zinsser Analytic GmbH, Frankfurt) gemischt und die Impulse in einem β -Zähler gezählt (Tri-Carb^R 4530; Packard Instruments, Frankfurt). Dabei wurden die ^3H - bzw. ^{14}C -Impulse von dem Gerät simultan auf zwei verschiedenen Meßkanälen anhand der unterschiedlich emittierten Energie als IPM^a erfaßt (^{14}C = 0.15 MeV und ^3H = 0.018 MeV). Überstrahlung und Zählhausbeute wurden monatlich einmal mit Hilfe externer Standards überprüft und vom Zähler gespeichert, so daß sie zur Berechnung der DPM^b-Werte automatisch berücksichtigt werden konnten.

Die spezifische Radioaktivität jedes Tracers wurde unter Berücksichtigung der Glucosekonzentration der Probe nach der Formel

$$\text{SA (MBq/mmol)} = \frac{\text{Radioaktivität pro ml Probenaufbereitung (MBq)}}{\text{Glucosekonzentration pro ml (mmol)}}$$

berechnet. Um die zeitabhängigen SA(t)-Verlaufskurven der

a) IPM = Impulse pro min; b) DPM = Zerfälle pro min = Bq

verschiedenen Tracer dosisunabhängig miteinander vergleichen zu können, wurde die berechnete spezifische Radioaktivität relativiert in % D/mmol ($D = 100$) angegeben.

2.4.5. Qualitätskriterien der verwendeten analytischen Methoden

Wiederfindung und Präzision der einzelnen analytischen Methoden sind in Tabelle 7 zusammengefaßt wiedergegeben. Dabei wurde die Richtigkeit einer Methode anhand der Wiederfindung (in %) eines bekannten Standardzusatzes zur Probe und die Präzision durch Mehrfachbestimmung der gleichen Probe ermittelt. Die Präzision ist angegeben als Prozent der Standardabweichung vom Mittelwert (Variationskoeffizient VK).

Tab. 1. Wiederfindung und Präzision der analytischen Methoden

Bestimmung	Substrat- konzentration	Wiederfindung (in %)	Präzision
Glucose			
Automat	5.44		
GOD-PeridR	6 - 16 (mmol/l)	98.91 99.82	1.37 (10) 0.73 (10)
Lactat	400 - 850 (μ mol/l)	104.10 ± 8.51	8.47 (9)
3-HOB	15 - 150 (μ mol/l)	102.65 ± 18.82	5.90 (10)
AcAc	50 - 100 (μ mol/l)	102.64	12.02 (9)
FFS	20 (μ mol/l)	99.02 ± 7.31	1.78 (5) ± 0.94
Insulin	200 (μ U/l)	109.5	8.23 (10) ± 2.39
Glucagon	---	---	8.67 (17.3) ± 2.78 ± 2.1
Säulenelution			
14 C-Glucose	---	---	3.68 (19)
3 H-Glucose	---	---	3.77 (19)

a) Anzahl der Bestimmungen pro Ansatz; b) Anzahl der Wiederholungen;

c) Angaben des Herstellers; --- = nicht bestimmt

2.5. Kinetische Terminologie und Berechnungen

2.5.1. Definitionen

Kompartimente (Kp) sind Teile eines Systems, die miteinander Material austauschen. Dabei kann ein Kompartiment einen anatomischen Bezirk (z.B. Organ) oder bestimmte histologische Strukturen (z.B. Zellen, Membran) darstellen.

Den vorliegenden Ergebnissen ist in Anlehnung an die kinetischen Arbeiten von KRONFELD (1977) an Rindern und von STAN-GASSINGER (1986) an Zwergziegen ein vereinfachtes, eindeutig identifizierbares und physiologisch interpretierbares 3-Kompartiment-Modell zugrunde gelegt (s. Abb. 6).

Es setzt sich zusammen aus dem Applikations- bzw. Meßkompartiment Kp1 (intravasaler Glucosepool), dem Folgekompartiment Kp2 (repräsentiert den extravasalen, extrazellulären Glucosepool), und dem Kompartiment Kp3, das ein funktionelles bzw. biochemisches Kompartiment darstellt und sowohl Stoffwechselprodukte von Glucose als auch Vorstufen für die Gluconeogenese beinhaltet.

Jedes Teilkompartiment läßt sich durch eine Stoffmenge (Pool), einen Verteilungsraum und einen Stoffmengenumsatz beschreiben.

Ein Stoffmengenumsatz kann durch eine Flußrate (R_{ij}) charakterisiert werden, die den quantitativen Übergang von einem Kompartiment (i) zum anderen (j) wiedergibt (s. Abb. 6).

Der Verteilungsraum (V) ist das Volumen in einem System oder Kompartiment, in dem sich ein Stoff verteilt, in diesem Fall Glucose.

Die Poolgröße (Q) gibt die Stoffmenge in einem bestimmten Verteilungsraum an und entspricht der Menge an freier Glucose in einem bestimmten Kompartiment.

Die physiologische Bedeutung der spezifischen Flußraten ist wie folgt (s. Abb. 6):

Der irreversible Verlust ($IRL = R_{30}$) ist die Flußrate, mit der Glucose das System unwiederbringlich verläßt. Der IRL ist ein komplex zusammengesetzter Vorgang, der z.B. enzymatische Umwandlung, Exkretion, langfristige Speicherung usw. umfassen kann (zusammengefaßt bei STANGASSINGER, 1986). Unter "steady state"-Bedingungen ist dem IRL eine äquivalente Neusyntheserate (R_{01}) gleichzusetzen.

Mit der Utilisierungsrate (R_{23}) verläßt Glucose den Bestand an frei verfügbarer Glucose ($Kp1 + Kp2$), um in die Zellen aufgenommen zu werden.

Metabolite des Glucosestoffwechsels ($Q3$) können über die Gluconeogenese wieder in das Ausgangskompartiment gelangen, um dann erneut ganz oder teilweise in den nachfolgenden Stoffwechselprozeß einbezogen zu werden. Derartige Flußraten werden unter dem Begriff Recycling (RC) zusammengefaßt.

Dabei ist zu unterscheiden:

- a) ein physikalisches RC (R_{21}), bei dem die Glucose vom Zentralkompartiment zunächst nur auf andere anatomische Kompartimente verteilt wird und dann unverändert wieder dorthin zurückkehrt und
- b) ein chemisches RC (R_{31}), bei dem Stoffwechselprodukte der Glucose (z.B. Lactat, Alanin) über die Gluconeogenese wieder in den Bestand an freier Glucose eingeschleust werden (z.B. Cori- oder Alanin-Zyklus).

Die Gesamteintrittsrate ($R_{12} = R_{01} + R_{21} + R_{31}$) ist die Summe all der Raten, über die Glucose in das Sammelkompartiment eintritt. Sie setzt sich aus der Neusynthese und dem Recycling zusammen.

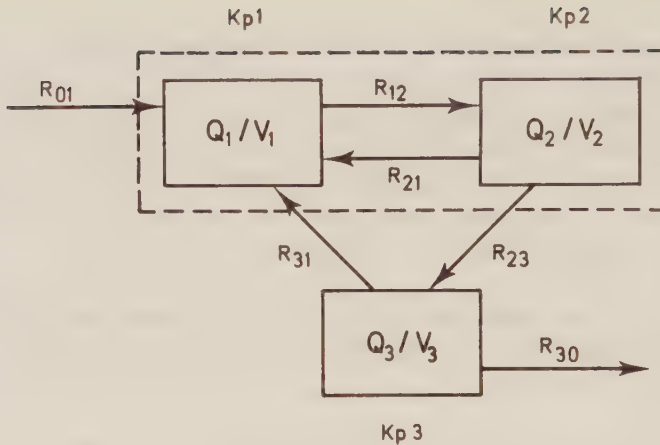


Abbildung 6: 3-Kompartimentmodell zur Quantifizierung des Glucosestoffwechsels

Kompartimente:

- Kp1: Applikations- und Meßkompartiment
- Kp2: Folgekompartment
- Kp3: Stoffwechselkompartiment

Pools bzw. Verteilungsräume:

- Q1/V1: Pool bzw. Verteilungsraum von Glucose in Kp1
- Q2/V2: Pool bzw. Verteilungsraum von Glucose in Kp2
- Q1+2/V1+2: Gesamtbestand an freier (= austauschbarer) Glucose bzw. dazugehöriger extrazellulärer Verteilungsraum
- Q3: Pool von Glucoseäquivalenten (Glucosemetabolite und -vorstufen)
- V3: rechnerische Größe, da sich den Glucoseäquivalenten kein anatomischer Verteilungsraum sinnvoll zuordnen läßt

Flußraten:

- R01: Neusyntheserate
- R12: Gesamteintritts- bzw. -austrittsrate
- R21: Äquilibrierungsrate (physikalisches Recycling)
- R23: Utilisierungsrate
- R31: chemisches Recycling
- R30: irreversibler metabolischer Verlust

2.5.2. Berechnungen

Spezifischer Radioaktivitätsverlauf:

Der zeitabhängigen Abnahme der spezifischen Tracer-Radioaktivität im Blut wurde entsprechend den Erfordernissen einer 3-Kompartimentanalyse (s. 2.4.6.) zur mathematischen Beschreibung des Kurvenverlaufes eine 3-fach exponentielle Kurve folgender allgemeiner Form zugrundegelegt.

$$SA(t) = y_0 \cdot [A_1 \cdot e^{-b_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-b_2 \cdot t} + A_3 \cdot e^{-b_3 \cdot t}]$$

Die Berechnung dieser Kurve erfolgte mit Hilfe eines von der Fa. Thomae, Biberach entwickelten iterativen Rechenverfahrens nach der "least square"-Methode. Die Rechenoperationen und Gleichungen zur analytischen Lösung des "Topfit 55" genannten 3-Kompartiment-Modells, die die mathematische Analyse des SA(t)-Verlaufes zur Grundlage haben, gehen auf HEINZEL et al. (1977) zurück und sind bei STANGASSINGER (1986) im einzelnen aufgeführt. Durchgeführt wurden die Rechenoperationen an einem Wang-Professional-Computer (Wang, Frankfurt).

Intravenöser Glucose-Toleranztest:

Zur Auswertung des IVGTT wurde für die Plasmaglukosekonzentration im Zeitabschnitt 10 - 60 Minuten nach logarithmischer (ln) Transformation der y-Werte die Eliminationsgerade mittels linearer Regressionsanalyse berechnet. Die Eliminationsgeschwindigkeit der intravenös zugeführten Glucose wurde durch die Halbwertszeit der Normalisierung des überhöhten Plasmaglukosespiegels ($T_{1/2}$ in min) und die Eliminationskonstante k in diesem Zeitabschnitt quantifiziert. Die Berechnung erfolgte nach den von GLADTKE & von HATTINGBERG, (1977) wiedergegebenen Formeln:

$$k = (\ln y_2 - \ln y_1) / t_1 - t_2 \text{ und}$$

$$T_{1/2} = \ln 2 / k$$

Mit Hilfe der von der Glucosekonzentrationskurve beschriebenen Gesamtfläche A (Berechnung nach der Trapezmethode) wurde die metabolische Clearance in Abhängigkeit von der zugeführten Gesamtdosis D nach folgender Formel ermittelt:

$$Cl \text{ (l/min)} = D \text{ (mmol)} / A \text{ (mmol} \cdot \text{min/l)}$$

Zur Beurteilung der Insulinantwort auf den exogenen Glucosestimulus dienten Zeitpunkt und Höhe des Insulingipfels sowie der insulinogene Index (ROTTIERS et al., 1981). Letzterer gibt den Quotienten der Flächen zwischen dem Basalspiegel und der Verlaufskurve von Insulin bzw. Glucose wieder (Flächenberechnung wiederum nach der Trapezmethode).

2.6. Statistische Methoden

Die Meß- und Rechenergebnisse wurden soweit möglich ($n \geq 3$) als Mittelwerte verschiedener Tiere bzw. zum Teil mehrerer Versuchswiederholungen mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) angegeben. Zur Charakterisierung der individuellen Variabilität wurde der Variationskoeffizient (VK in %) angegeben. Die Berechnung dieser Parameter, sowie die Berechnung von linearen Regressionen und den dazugehörigen Korrelationskoeffizienten erfolgte nach den Angaben von SACHS (1972).

Extrem hohe oder niedrige Werte innerhalb einer Meßreihe wurden als Ausreißer getestet (Test nach DIXON) und verworfen, wenn sich eine Zugehörigkeit zu einer anderen Grundgesamtheit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von mindestens $p < 0.05$ ergeben hatte (SACHS, 1972).

3. Ergebnisse

3.1. Tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Energiemetaboliten im Blutplasma von unbehandelten und DXM-behandelten Zwergziegen in Abhängigkeit von der Stoffwechselausgangslage

Die nachfolgend in Tabelle 8 bis 11 und Abbildung 7 bis 10 den Behandlungsergebnissen vorangestellten Ausgangswerte wichtiger Energiemetabolite (Glucose, Lactat, freie Fettsäuren, 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat) sollen die jeweils gewählte Stoffwechselausgangslage (normal = gefüttert; katabol = ca. 3 Tage hungernd) als solche charakterisieren und gleichzeitig als Bezugsgrößen für die Auswirkungen der DXM-Behandlung dienen.

3.1.1. Auswirkungen der DXM-Behandlung bei stoffwechselnormalen Tieren

Zahlenmäßige und graphische Angaben zum Konzentrationsverlauf von Glucose, Lactat, freien Fettsäuren (FFS), 3-Hydroxybutyrat (3-HOB) und Acetoacetat (AcAc) vor und nach einer DXM-Behandlung von stoffwechselnormalen (= einmal täglich mit Heu ad libitum gefütterten) Zwergziegen sind Tabelle 8 und 9 sowie Abbildung 7 und 8 zu entnehmen. Danach läßt sich die Stoffwechselausgangslage zusammengefaßt wie folgt charakterisieren:

Die Glucose- und die Lactatkonzentration bleiben im Beobachtungszeitraum vor der nachmittäglichen Fütterung stabil und von der Tageszeit unbeeinflußt. Die Mittelwerte liegen bei 3.84 mmol/l bzw. bei 372.4 μ mol/l. Der mittlere Variationskoeffizient (VK) beträgt für denselben Zeitraum (n = 4) 6.3 % bzw. 30.9 %.

Nach der Fütterung um 17.00 Uhr erfolgt bei Glucose ein deutlicher Anstieg im Konzentrationsverlauf (18.00 Uhr: + 13.9 %; 21.00 Uhr: + 14.5 %). Zudem nimmt der Variationskoeffizient auf 7.8 % bzw. 12.7 % zu. Hier dürften individuelle

Tabelle 8: Mittlere Glucose- und Lactatkonzentration im Plasma unbehandelter und DXM-behandelter gefütterter Ziegen ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

Tages- zeit	Zeit p.i. [h]	Glucose [mmol/l]	Lactat [μ mol/l]
unbehandelt			
6.00	---	3.73 ± 0.263	371.6 ± 112.98
9.00	---	3.90 ± 0.216	379.7 ± 132.63
12.00	---	3.88 ± 0.206	363.6 ± 103.73
15.00	---	3.88 ± 0.275	374.8 ± 111.64
18.00	---	4.38 ± 0.340	390.9 ± 92.42
21.00	---	4.40 ± 0.560	413.4 ± 94.34
behandelt: 1. Beobachtungstag			
5.00	0	3.63 ± 0.171	323.4 ± 81.80
5.30	0.5	3.83 ± 0.427	614.6 ± 228.17
6.00	1.0	3.88 ± 0.171	374.8 ± 108.46
6.30	1.5	4.00 ± 0.200	323.4 ± 112.72
7.00	2.0	4.18 ± 0.171	281.5 ± 74.72
7.30	2.5	4.45 ± 0.129	371.6 ± 168.99
8.00	3.0	4.75 ± 0.058	275.1 ± 62.03
8.30	3.5	5.10 ± 0.000	281.6 ± 60.42
9.00	4.0	5.48 ± 0.299	292.8 ± 84.96
10.00	5.0	5.78 ± 0.330	362.0 ± 89.82
11.00	6.0	6.13 ± 0.741	436.0 ± 147.70
12.00	7.0	6.10 ± 1.007	452.1 ± 141.03
13.00	8.0	5.93 ± 1.187	564.7 ± 87.03
14.00	9.0	5.73 ± 1.253	432.8 ± 152.96
15.00	10.0	5.50 ± 1.175	513.2 ± 145.66
16.00	11.0	5.40 ± 0.829	472.3 ± 133.35
17.00	12.0	5.30 ± 0.510	590.4 ± 147.73
18.00	13.0	5.38 ± 0.714	822.0 ± 254.61
19.00	14.0	5.55 ± 0.332	751.3 ± 95.64
20.00	15.0	5.55 ± 0.173	683.8 ± 146.26
21.00	16.0	5.43 ± 0.206	661.2 ± 105.26
behandelt: 2. Beobachtungstag			
6.00	25.0	4.78 ± 0.763	447.2 ± 89.37
7.00	26.0	4.55 ± 0.545	399.0 ± 82.09
8.00	27.0	4.53 ± 0.532	366.8 ± 42.69
9.00	28.0	4.48 ± 0.411	411.8 ± 22.29^a
12.00	31.0	4.78 ± 0.806	397.4 ± 30.77
15.00	34.0	4.33 ± 0.403	408.6 ± 79.58
18.00	37.0	4.28 ± 0.096	476.2 ± 67.30
21.00	40.0	3.98 ± 0.287	350.7 ± 45.06

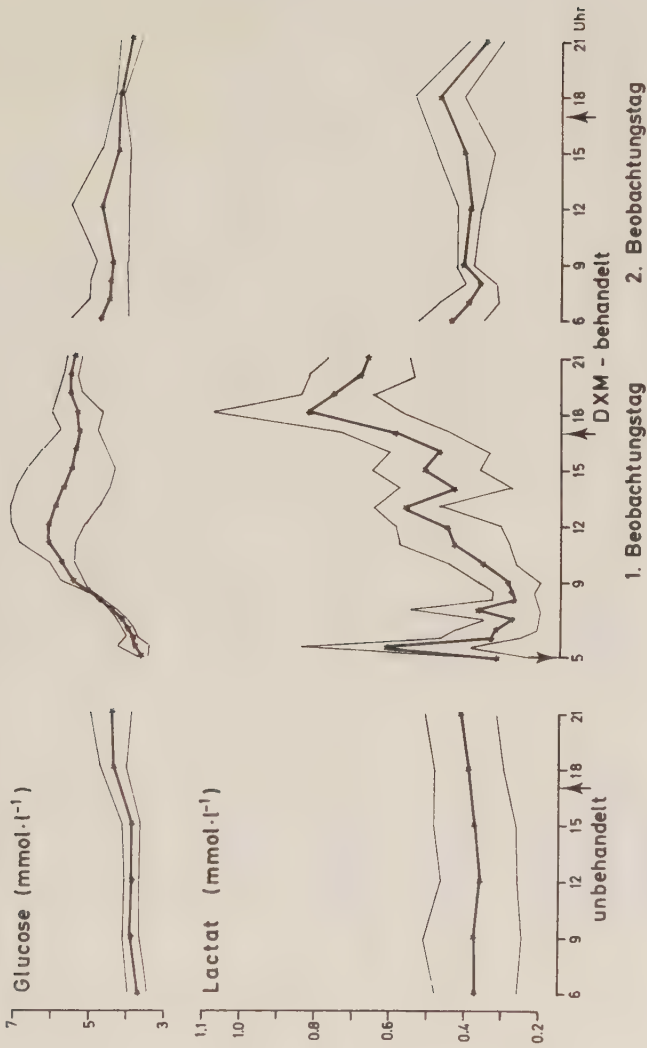


Abbildung 7: Mittlerer tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Glucose und Lactat im Blutplasma gefütterter (▲ 17.00 Uhr) Zwergeisen vor sowie am 1. und 2. Tag nach DXM-Injektion (▼ 5.00 Uhr); $\bar{x} \pm 95\%$ -Konfidenzbereich ($n = 4$)

Tabelle 9: Mittlere Konzentration von Freien Fettsäuren (FFS), 3-Hydroxybutyrat (3-HOB) und Acetoacetat (AcAc) im Plasma unbehandelter und DXM-behandelter gefütterter Ziegen ($\bar{x} \pm s$, n = 4)

Tages- zeit	Zeit p.i. [h]	FFS		3-HOB		AcAc	
		[$\mu\text{mol/l}$]					
unbehandelt							
6.00	---	266.2 $\pm$	127.49 ^a	129.7 $\pm$	3.88 ^a	39.6 $\pm$	21.94
9.00	---	306.9 $\pm$	171.51 ^a	205.6 $\pm$	69.87	23.9 $\pm$	15.50
12.00	---	444.3 $\pm$	245.36 ^a	161.3 $\pm$	53.47	20.1 $\pm$	9.95 ^a
15.00	---	692.4 $\pm$	214.70 ^a	152.3 $\pm$	29.06	16.7 $\pm$	11.54
18.00	---	324.4 $\pm$	244.52 ^b	138.1 $\pm$	52.69	23.5 $\pm$	6.87
21.00	---	276.3 $\pm$	173.89 ^a	110.4 $\pm$	42.47	26.8 $\pm$	14.26
behandelt: 1. Beobachtungstag							
6.00	1.0	165.4 $\pm$	80.00	182.9 $\pm$	30.88 ^a	38.8 $\pm$	11.42
9.00	4.0	437.1 $\pm$	117.02	248.3 $\pm$	124.48	26.5 $\pm$	20.89
12.00	7.0	568.8 $\pm$	122.34	257.8 $\pm$	56.92	24.0 $\pm$	10.64
15.00	10.0	575.6 $\pm$	75.84	293.7 $\pm$	65.41	24.5 $\pm$	7.38
18.00	13.0	262.8 $\pm$	92.64	166.3 $\pm$	84.97	38.9 $\pm$	10.25
21.00	16.0	198.7 $\pm$	52.63	177.7 $\pm$	71.86	30.9 $\pm$	8.25
behandelt: 2. Beobachtungstag							
6.00	25.0	215.5 $\pm$	119.56	173.6 $\pm$	73.69	26.5 $\pm$	4.99
9.00	28.0	207.8 $\pm$	72.22	158.9 $\pm$	53.30	21.6 $\pm$	8.59
12.00	31.0	276.7 $\pm$	108.94	152.4 $\pm$	32.40	9.6 $\pm$	5.56
15.00	34.0	282.0 $\pm$	41.48	141.3 $\pm$	28.79	11.0 $\pm$	7.16
18.00	37.0	210.3 $\pm$	71.94	112.0 $\pm$	33.92	33.6 $\pm$	4.50 ^a
21.00	40.0	159.0 $\pm$	36.81	95.6 $\pm$	45.01	37.0 $\pm$	17.21

a) n = 3

b) n = 2

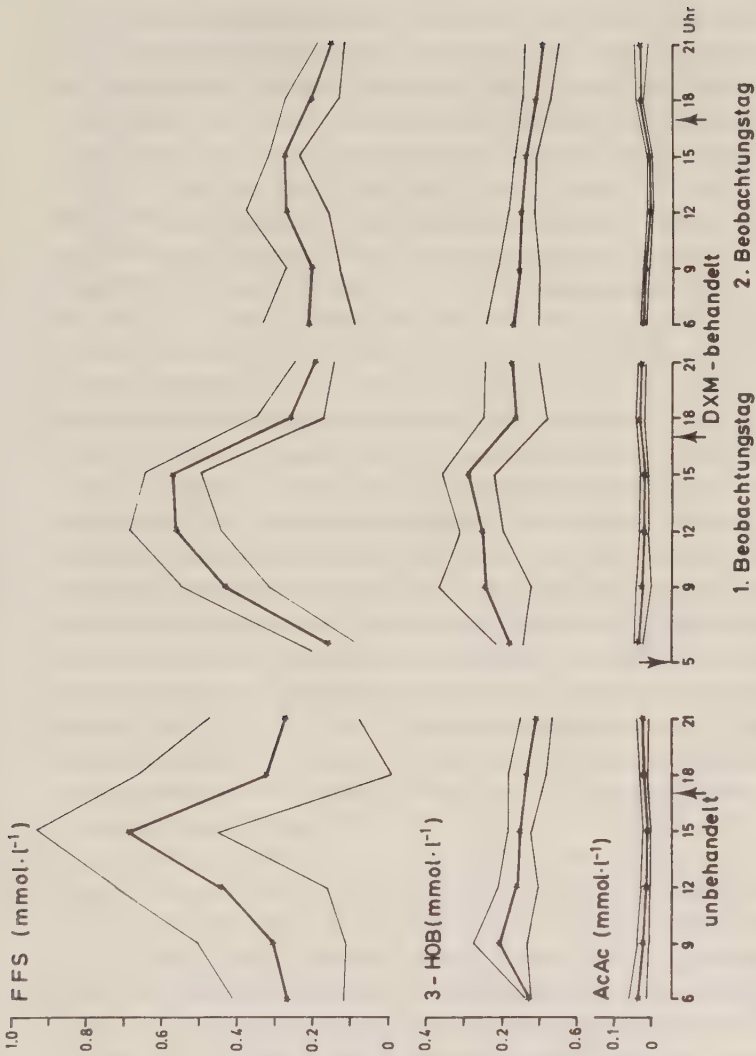


Abbildung 8: Mittlerer tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Freien Fettsäuren, 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat im Blutplasma gefütterter (▲ 17.00 Uhr) Zwergziegen vor sowie am 1. und 2. Tag nach DXM-Injektion (▼ 5.00 Uhr); $\bar{x} \pm 95\%$ -Konfidenzbereich ($n = 4$)

Unterschiede in der Geschwindigkeit des Heuverzehrs sowie in der Verdauungs-, Resorptions- und/oder Metabolisierungskapazität ursächlich sein. Beides, die Hyperglykämie und die Zunahme der individuellen Variationsbreite unmittelbar nach Rauhfutteraufnahme, sind bereits bekannte Phänomene.

Beim Lactat deutet sich bei den gemittelten, postalimentären Messungen nur ein mäßiger Anstieg an (18.00 Uhr: + 5.0 %; 21.00 Uhr: + 11.0 %), und der Variationskoeffizient nimmt auf 23.6 % (18.00 Uhr) bzw. 22.8 % (21.00 Uhr) ab.

Unter Einbeziehung der postalimentären Meßwerte ergibt sich für den gesamten Beobachtungszeitraum (6.00 bis 21.00 Uhr; n = 6) ein Tagesmittel von 4.02 ± 0.288 mmol/l für Glucose bzw. von 382.4 ± 17.73 μ mol/l für Lactat.

Während sich die Ketonkörper 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat (s. Tab. 9 und Abb. 8) im gesamten Beobachtungszeitraum unauffällig und weitgehend stabil verhalten (3-HOB: $\bar{x} = 149.5 \pm 32.72$ μ mol/l; AcAc: $\bar{x} = 25.1 \pm 7.90$ μ mol/l), zeigen die freien Fettsäuren im Tagesverlauf vor der nachmittäglichen Fütterung eine deutlich ansteigende Tendenz, was schließlich dazu führt, daß der mittlere 15.00 Uhr-Wert gegenüber dem 6.00 Uhr-Wert um 160.1 % höher liegt. Nach der Fütterung (17.00 Uhr) erfolgt dagegen ein rascher Konzentrationsabfall, so daß bereits 60 Minuten später nur noch 46.8 % des 15.00 Uhr-Wertes vorliegen und um 21.00 Uhr (4 Stunden nach Futtervorlage) wieder das fröhmorgendliche Konzentrationsniveau erreicht wird. Auffallend ist auch, daß die individuelle Variabilität dieses FFS-Konzentrationsabfalles mit 75.4 % (18.00 Uhr) und 62.9 % (21.00 Uhr) deutlich über der durchschnittlichen Variabilität der Anstiegsphase von 47.5 % liegt.

Die Stabilität der Ketonkörperkonzentration im Tagesverlauf sowie die unterschiedliche prä- und postalimentäre Verhaltensweise des FFS-Spiegels sind ebenfalls bereits bekannt und können für heugefütterte, Zwergziegen als typisch bezeichnet werden.

Die Verhaltensweise derselben Energiemetabolite nach DXM-Injektion (5.00 Uhr) läßt sich im Tagesverlauf des 1. und 2. Tages post injectionem wie folgt wiedergeben (s. Tab. 8 und 9 sowie Abb. 7 und 8):

Der Glucosespiegel steigt ausgehend von 3.62 mmol/l (0 h p.i.) asymptotisch an, bis er 6 h p.i. einen Maximalwert von 6.12 mmol/l erreicht und sich im weiteren Verlauf bei einem Plateauwert von rd. 5.50 mmol/l einpendelt. Dies bedeutet, daß die DXM-Injektion von der 4. h p.i. ab ein neues und höheres Glucosekonzentrationsplateau induziert, das bei 5.63 mmol/l liegt (VK = 4.9 %; Regressionskoeffizient $b = 0.041$; $n = 13$) und das bis zur 16. h p.i. beibehalten wird. Dies entspricht einer Niveauehebung von + 36.8 %, legt man den Tagesmittelwert der unbehandelten Kontrolltiere mit 4.02 mmol/l zugrunde.

25 h p.i. liegt der Glucosespiegel mit 4.78 mmol/l immer noch um + 18.9 % über dem Tagesmittel der Kontrollgruppe. Er fällt im weiteren Verlauf nur langsam ab, so daß er erst zur 40. h p.i. mit 3.98 mmol/l wieder den Vergleichswert der Kontrollgruppe erreicht.

Auffallend ist weiterhin die äußerst geringe individuelle Variabilität in der Glucoseanstiegsphase (durchschnittlicher VK: 4.3 %; 5.00 - 9.00 Uhr am 1. Tag; $n = 9$), die besonders große Variabilität in der neuen Plateauphase (durchschnittlicher VK: 12.4 %; 9.00 - 21.00 Uhr am 1. Tag; $n = 12$) und die anhaltend hohe Variabilität während der Glucosenormalisierungsphase (durchschnittlicher VK: 10.6 %; 6.00 - 21.00 Uhr am 2. Tag; $n = 8$).

Der Lactatspiegel zeigt am 1. Behandlungstag nach DXM-Injektion im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber auch im Vergleich zum 2. Beobachtungstag einen ausgesprochen unruhigen, mehrgipfligen Verlauf (s. Tab. 8 und Abb. 7). Insgesamt gesehen deutet sich ein extrem rascher Anstieg auf einen Wert von 615 μ mol/l (30 min p.i.), ein nachfolgender ebenso rascher Abfall auf ein Minimum von 281 μ mol/l (2 h p.i.), sowie anschließend ein erneuter, langsamerer Anstieg auf ein Maximum von 822 μ mol/l (13 h p.i.) an. Damit liegen die Spitzenwerte

um 60.9 % bzw. 115.0 % höher, die Minimalkonzentration um 26.5 % niedriger als das Tagesmittel der Normaltiere (382.3 $\mu\text{mol/l}$).

Am zweiten Beobachtungstag hat sich die Lactatkonzentration mit einem Tagesmittelwert von $407.2 \pm 40.32 \mu\text{mol/l}$ weitgehend normalisiert. Das Niveau liegt nur noch um 6.5 % über dem Vergleichswert der unbehandelten Kontrolle. Auch ist der Verlauf nur noch von wenigen Schwankungen gekennzeichnet. Insgesamt gesehen ist das Profil des Gesamtverlaufes am 2. Tag mit einem Maximum gegen 6.00 Uhr (447 $\mu\text{mol/l}$), einem Minimum um 8.00 Uhr (367 $\mu\text{mol/l}$) und einem erneuten Maximum um 18.00 Uhr (476 $\mu\text{mol/l}$) demjenigen des 1. Beobachtungstages ähnlich, ohne jedoch bei diesen Veränderungen die gleiche Intensität zu zeigen. Dies drückt sich auch in dem vergleichsweise niedrigen Variationskoeffizienten des Tagesmittelwertes von 9.9 % aus ($n = 8$).

Der Kurvenverlauf der freien Fettsäuren-Konzentration unterscheidet sich am 1. Beobachtungstag nach der DXM-Behandlung gegenüber der Kontrollperiode nur in der Weise, wie das präalimentäre Maximum erreicht wird (s. Tab. 9 und Abb. 8). Im Kontrollzustand erfolgt ein exponentieller Anstieg mit rascher Konzentrationsänderung in der Schlußphase des Anstieges am frühen Nachmittag. Am 1. Beobachtungstag p.i. zeigt sich jedoch ein asymptotischer Anstieg mit rascher Konzentrationsänderung bereits am Vormittag. Auch im mittleren Variationskoeffizienten (Kontrolle: 47.5 %, $n = 6$; 1. Beob. tag: 28.6 %, $n = 6$) treten Unterschiede auf. Am 2. Beobachtungstag bleibt zwar ein asymptotischer Anstieg erkennbar, die Konzentrationsänderungen sind jedoch weitaus weniger dramatisch. Während am 1. Beobachtungstag das 15.00 Uhr-Maximum gegenüber dem 6.00 Uhr-Wert bei + 248.1 % lag, erreicht es am 2. Beobachtungstag nur noch + 30.8 %. Gegenüber dem Kontrollzustand bedeutet dies sogar eine um 59.3 % niedrigere präalimentäre maximale FFS-Konzentration. Im Mittel liegen die Werte am 2. Beobachtungstag um $37.7 \pm 13.2 \%$

bzw. um 27.4 ± 32.2 % niedriger als die Vergleichswerte des Kontrollzustandes bzw. des 1. Beobachtungstages. Auch die mittlere individuelle Variabilität, berechnet aus den jeweiligen tageszeitlichen Messungen, bleibt am 2. (durchschnittlicher VK: 33.2 %) ebenso wie am 1. Beobachtungstag (durchschnittlicher VK: 28.6 %) deutlich unter derjenigen der Kontrollperiode (durchschnittlicher VK: 47.5 %).

Bei den Ketonkörpern bleibt der Konzentrationsverlauf von Acetoacetat sowohl am 1. als auch am 2. Beobachtungstag nach DXM-Injektion völlig unauffällig (Tagesmittel Kontrolle: $\bar{x} = 25.1 \pm 7.90$ $\mu\text{mol/l}$; Tagesmittel 1.Beob.tag: $\bar{x} = 30.6 \pm 4.19$ $\mu\text{mol/l}$; Tagesmittel 2.Beob.tag: $\bar{x} = 23.2 \pm 11.37$ $\mu\text{mol/l}$). 3-Hydroxybutyrat zeigt nur am 1. Beobachtungstag, insbesondere im Zeitraum vor der Futteraufnahme sowohl eine gewisse Niveauanhebung ($\bar{x} = 245.6 \pm 46.19$ $\mu\text{mol/l}$), was einer Zunahme gegenüber der Kontrolle ($\bar{x} = 149.6 \pm 32.72$ $\mu\text{mol/l}$) um + 64.2 % entspricht, als auch eine Zunahme der individuellen Variabilität (durchschnittlicher VK-Kontrolle: 27.6 %; durchschnittlicher VK-1.Beob.tag: 33.8 %). Am 2. Beobachtungstag wurde im Tagesmittel ($\bar{x} = 139.0 \pm 29.66$ $\mu\text{mol/l}$) weitgehend wieder das Kontrollniveau erreicht (149.6 ± 32.72 $\mu\text{mol/l}$). Die mittlere individuelle Variabilität lag jedoch noch bei 32.5 %.

3.1.2. Auswirkungen der DXM-Behandlung bei hungernden Tieren

Zahlenmäßige und graphische Angaben zum Konzentrationsverlauf von Glucose, Lactat, freien Fettsäuren (FFS), 3-Hydroxybutyrat (3-HOB) und Acetoacetat (AcAc) vor und nach einer DXM-Behandlung von Zwergziegen im katabolen Stoffwechsel (mind. 69- bis 109-stündiges Hungern) sind den Tabellen 10 und 11 sowie den Abbildungen 9 und 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Mittlere Glucose- und Lactat-Konzentration im Plasma unbehandelter und DXM-behandelter hungriger (69 - 109 h) Ziegen ($\bar{x} \pm s$, n = 4)

Tages- zeit	Zeit p.i. [h]	Glucose [mmol/l]	Lactat [μ mol/l]
unbehandelt			
6.00	---	3.28 $\pm$ 0.330	463.3 $\pm$ 22.29 ^a
9.00	---	3.58 $\pm$ 0.435	498.7 $\pm$ 54.96
12.00	---	3.72 $\pm$ 0.386	579.2 $\pm$ 70.49
15.00	---	4.08 $\pm$ 0.492	817.2 $\pm$ 232.72
18.00	---	3.75 $\pm$ 0.252	666.0 $\pm$ 95.36
21.00	---	3.70 $\pm$ 0.183	637.0 $\pm$ 107.42
behandelt: 1. Beobachtungstag			
5.00	0	3.20 $\pm$ 0.082	437.6 $\pm$ 12.90 ^a
5.30	0.5	3.12 $\pm$ 0.189	856.9 $\pm$ 196.72
6.00	1.0	3.22 $\pm$ 0.457	823.7 $\pm$ 111.21
6.30	1.5	3.55 $\pm$ 0.342	727.2 $\pm$ 89.68
7.00	2.0	3.60 $\pm$ 0.337	653.2 $\pm$ 58.85
7.30	2.5	3.78 $\pm$ 0.419	608.1 $\pm$ 89.42
8.00	3.0	4.10 $\pm$ 0.753	733.6 $\pm$ 133.35
8.30	3.5	4.18 $\pm$ 0.685	765.8 $\pm$ 49.84
9.00	4.0	4.42 $\pm$ 0.854	775.4 $\pm$ 144.63
10.00	5.0	4.68 $\pm$ 1.018	781.8 $\pm$ 137.52
11.00	6.0	4.65 $\pm$ 0.603	785.1 $\pm$ 174.87
12.00	7.0	4.82 $\pm$ 0.419	981.2 $\pm$ 160.53
13.00	8.0	4.52 $\pm$ 0.427	772.2 $\pm$ 123.86
14.00	9.0	4.65 $\pm$ 0.342	807.4 $\pm$ 155.34
15.00	10.0	4.70 $\pm$ 0.256	756.1 $\pm$ 127.58
16.00	11.0	4.75 $\pm$ 0.238	740.0 $\pm$ 53.08
17.00	12.0	4.72 $\pm$ 0.222	714.3 $\pm$ 242.48
18.00	13.0	4.62 $\pm$ 0.126	611.3 $\pm$ 56.01
19.00	14.0	4.48 $\pm$ 0.050	614.6 $\pm$ 121.33
20.00	15.0	4.42 $\pm$ 0.287	511.6 $\pm$ 100.98
21.00	16.0	4.42 $\pm$ 0.222	527.7 $\pm$ 22.29 ^a
behandelt: 2. Beobachtungstag			
6.00	25.0	3.38 $\pm$ 0.096	453.7 $\pm$ 150.58
7.00	26.0	3.35 $\pm$ 0.129	505.2 $\pm$ 116.25
8.00	27.0	3.52 $\pm$ 0.150	530.9 $\pm$ 110.92
9.00	28.0	3.42 $\pm$ 0.263	511.6 $\pm$ 105.26
12.00	31.0	3.58 $\pm$ 0.350	588.8 $\pm$ 228.37
15.00	34.0	3.85 $\pm$ 0.289	798.0 $\pm$ 258.47
18.00	37.0	4.15 $\pm$ 0.874	646.7 $\pm$ 174.69
21.00	40.0	3.58 $\pm$ 0.222	540.6 $\pm$ 130.42

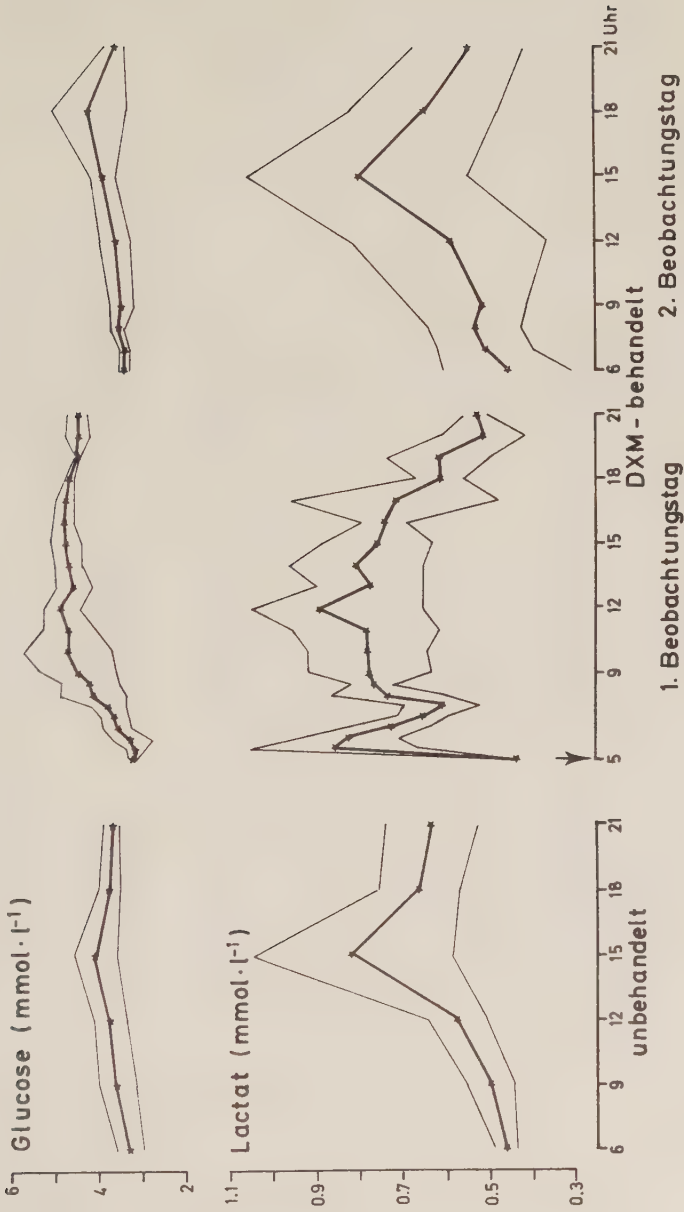


Abbildung 2: Mittlerer tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Glucose und Lactat im Blutplasma 69 - 109 h hungernder Zwergziegen vor sowie am 1. und 2. Tag nach DXM-Injektion (↓ 5.00 Uhr); $\bar{x} \pm 95\%$ -Konfidenzbereich (n = 4)

Tabelle 11: Mittlere Konzentration von Freien Fettsäuren (FFS), 3-Hydroxybutyrat (3-HOB) und Acetoacetat (AcAc) im Plasma unbehandelter und DXM-behandelter hungernder (69 - 109 h) Ziegen ($\bar{x} \pm s$, n = 4)

Tages- zeit	Zeit p.i. [h]	FFS		3-HOB		AcAc	
		[$\mu\text{mol/l}$]					
unbehandelt							
6.00	---	1341.3 $\pm$	211.54	368.2 $\pm$	66.30	80.2 $\pm$	28.92
9.00	---	1147.6 $\pm$	301.04	377.2 $\pm$	114.38	75.8 $\pm$	41.51
12.00	---	1214.6 $\pm$	399.95	341.7 $\pm$	98.42	78.0 $\pm$	60.18
15.00	---	1135.0 $\pm$	162.23	317.0 $\pm$	93.12	74.1 $\pm$	42.28
18.00	---	1121.8 $\pm$	247.44	292.4 $\pm$	79.62	67.4 $\pm$	10.96
21.00	---	1233.6 $\pm$	423.22	349.5 $\pm$	102.06	75.2 $\pm$	18.81
behandelt: 1. Beobachtungstag							
6.00	1.0	1058.0 $\pm$	314.96	258.6 $\pm$	65.66	19.4 $\pm$	2.33
9.00	4.0	1060.2 $\pm$	196.84	271.9 $\pm$	39.64	54.8 $\pm$	27.36
12.00	7.0	1174.6 $\pm$	180.79	339.3 $\pm$	93.72	100.6 $\pm$	78.21
15.00	10.0	1131.8 $\pm$	246.90	313.8 $\pm$	80.10	38.2 $\pm$	7.00
18.00	13.0	961.1 $\pm$	198.70	259.7 $\pm$	59.92	49.2 $\pm$	14.85
21.00	16.0	1078.1 $\pm$	182.50	235.3 $\pm$	45.20	34.8 $\pm$	2.33
behandelt: 2. Beobachtungstag							
6.00	25.0	893.4 $\pm$	195.21	266.5 $\pm$	56.14	50.3 $\pm$	14.85
9.00	28.0	1156.6 $\pm$	272.94	264.0 $\pm$	47.84	41.0 $\pm$	14.07
12.00	31.0	1119.4 $\pm$	290.66	235.6 $\pm$	62.92	27.1 $\pm$	16.40
15.00	34.0	1087.6 $\pm$	114.20	247.1 $\pm$	56.43	24.3 $\pm$	4.67
18.00	37.0	1195.4 $\pm$	183.97	223.2 $\pm$	32.95	29.8 $\pm$	4.74
21.00	40.0	1070.1 $\pm$	151.12	232.9 $\pm$	47.82	41.5 $\pm$	10.18

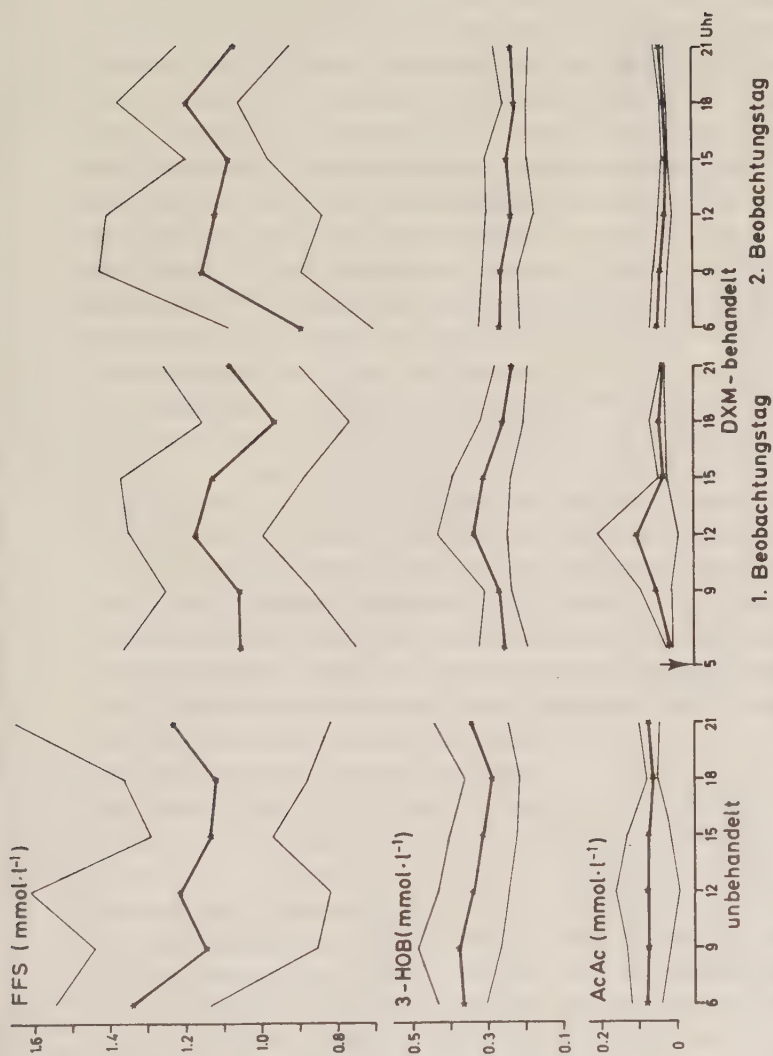


Abbildung 10: Mittlerer tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Freien Fettsäuren, 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat im Blutplasma 69 - 109 h hungernder Zwergziegen vor sowie am 1. und 2. Tag nach DXM-Injektion ($\downarrow$ 5.00 Uhr); $\bar{x} \pm 95\%$ -Konfidenzbereich ($n = 4$)

Danach läßt sich die Stoffwechselausgangslage als solche (= Kontrollperiode), aber auch im Vergleich mit unbehandelten, gefütterten Tieren zusammengefaßt wie folgt charakterisieren:

Die mittlere Glucosekonzentration (s. Abb. 9) zeigt im Tagesverlauf bis 15.00 Uhr ansteigende Tendenz (Maximum bei 15.00 Uhr: $\bar{x} = 4.08 \pm 0.492$ mmol/l; entspricht 124.4 % des 6.00 Uhr-Wertes) und stellt sich dann auf ein Plateau von rd. 3.72 mmol/l ein. Dieser nachmittägliche Glucosegipfel trotz Futterentzugs, der bereits bei Untersuchungen an einer anderen Zwergziegenherde beschrieben wurde, dürfte haltungsspezifisch sein (s. u.). Das Tagesmittel von Glucose liegt bei $\bar{x} = 3.68 \pm 0.260$ mmol/l und unterscheidet sich damit von dem der gefütterten Tiere um - 8.5 %. Der mittlere individuelle Variationskoeffizient der hungernden Tiere liegt mit 9.4 % geringfügig über dem der gefütterten Tiere (VK = 7.6 %).

Die Lactatkonzentration im Plasma zeigt das von der Glucose her bereits bekannte Verlaufsmuster, jedoch deutlich ausgeprägter. Hier liegt das nachmittägliche Maximum bei 817 μ mol/l und damit 76.4 % über dem 6.00 Uhr-Wert. Möglicherweise ist dieser typische Verlauf beider Metabolite im Erwartungsstreß der nachmittäglichen Fütterung (17.00 Uhr) begründet. Die Zunahme der individuellen Variabilität am Nachmittag und Abend (durchschnittlicher VK: 19.9 %; n = 3; 15.00, 18.00, 21.00 Uhr) gegenüber der am Vormittag (durchschnittlicher VK: 9.3 %; n = 3; 6.00, 9.00, 12.00 Uhr) könnte eine derartige Annahme unterstützen.

Von den Metaboliten des Fettstoffwechsels (s. Tab. 11 und Abb. 10) ist der tageszeitliche Verlauf der Ketonkörper im Vergleich zu dem der gefütterten Tieren weitgehend unverändert. Auffallend ist nur die Niveauanhebung (3-HOB: $\bar{x} = 342.0 \pm 31.83$ μ mol/l; + 128.8 % Zunahme; AcAc: $\bar{x} = 75.1 \pm 4.33$ μ mol/l; + 199.2 % Zunahme) im mittleren Tagesverlauf bei beiden Ketonkörpern und die Abnahme der über den gesamten Tagesverlauf ermittelten individuellen Variabilität (3-HOB: durchschnittlicher VK: 27.2 %; - 1.6 % Abnahme; AcAc: durchschnittlicher VK: 44.4 %; - 17.2 % Abnahme).

Die FFS-Konzentration pendelt um ein Plateau ($\bar{x} = 1199.0 \pm 82.93 \text{ } \mu\text{mol/l}$), das z.B. gegenüber dem 6.00 bzw. 21.00 Uhr-Wert gefütterter Tiere um 350.3 bzw. 333.9 % höher liegt. Nimmt man das Tagesmittel der gefütterten Tiere zum Vergleich, so beträgt diese Niveauehebung immer noch 211.3 % . Die Höhe dieses FFS-Plateaus stimmt mit den an einer anderen Zwergziegenherde ermittelten "Hunger"-Ergebnissen recht gut überein. Auffallend ist auch die enorme Abnahme (- 49.9 %) der individuellen Variabilität (durchschnittlicher VK: 24.3 %) bei den freien Fettsäuren hungernder Tiere.

Das tageszeitliche Konzentrationsverhalten derselben Energiemetabolite nach DXM-Injektion (s. Tab. 10 und 11 sowie Abb. 9 und 10) läßt sich für den 1. und 2. Beobachtungstag zusammengefaßt wie folgt wiedergeben:

Die Plasmaglukose steigt ähnlich wie bei den behandelten gefütterten Tieren innerhalb der ersten 4 h p.i. auf ein neues Plateau, das dann im weiteren Verlauf stabil bleibt ($\bar{x} = 4.61 \pm 0.136 \text{ mmol/l}$; $n = 13$; 9.00 - 21.00 Uhr Regressionskoeffizient $b = - 0.011$). Gegenüber dem Tagesmittel unbehandelter gefütterter bzw. unbehandelter hungernder Tiere beträgt diese Zunahme + 14.7 bzw. + 25.3 % .

Am 2. Beobachtungstag gleichen der Tagesverlauf (z.B. das nachmittägliche Maximum) und auch das Gesamtniveau ($\bar{x} = 3.60 \pm 0.271 \text{ mmol/l}$; $n = 8$) der Plasmaglukose bereits wieder dem Erscheinungsbild der Kontrollperiode.

Lactat zeigt am 1. Beobachtungstag die von den behandelten gefütterten Tieren her bekannte Verhaltensweise mit einem frühen steilen Anstieg (Maximum von $857 \text{ } \mu\text{mol/l}$; 30 min p.i.) und dem nachfolgenden raschen Abfall. Im Unterschied zu jenen Tieren erfolgt der erneute Anstieg zwar rascher, aber nicht so ausgeprägt, so daß sich zwischen 9.00 und 17.00 Uhr eine Art Plateau einstellt ($\bar{x} = 780.067 \pm 49.456 \text{ } \mu\text{mol/l}$; $n = 9$). Danach fällt die Lactatkonzentration wieder ab. Sie bewegt sich dabei in einem von den unbehandelten Tieren her bekannten Konzentrationsbereich.

Am 2. Beobachtungstag zeigt das tageszeitliche Verlaufsprofil der Lactatkonzentration bereits wieder die Charakteristika der Kontrollperiode. Anders ist an diesem 2. Tag nur die besonders hohe mittlere individuelle Variabilität (durchschnittlicher VK-Kontrolle: 14.6 %; durchschnittlicher VK-1.Beob.tag: 15.4 %; durchschnittlicher VK-2.Beob.tag: 27.4 %).

Die freien Fettsäuren (Tab. 11 und Abb. 10) erfahren weder am 1. noch am 2. Beobachtungstag eine injektionsbedingte, typische Verlaufsänderung. Im Tagesmittel deutet sich jedoch sowohl am 1. als auch am 2. Beobachtungstag eine gewisse Absenkung an (Kontrolle = 1199.0 ± 82.93 $\mu\text{mol/l}$; 1.Beob.tag = 1077.3 ± 72.95 $\mu\text{mol/l}$; Abnahme um - 10.2 %; 2.Beob.tag = 1087.1 ± 105.26 $\mu\text{mol/l}$; Abnahme um - 9.3 %). Ebenso nimmt der mittlere individuelle Variationskoeffizient an beiden Beobachtungstagen ab (Kontrolle: 24.3 %; 1.Beob.tag: 20.5 %; 2.Beob.tag: 18.6 %).

Anders als bei den gefütterten Tieren führt die DXM-Behandlung bei den hungernden Tieren sowohl am 1. als auch am 2. Beobachtungstag zu einer gewissen Absenkung des Tagesmittels von 3-Hydroxybutyrat (1.Beob.tag: 279.8 ± 38.96 $\mu\text{mol/l}$; - 18.2 % Abnahme gegenüber unbehandelt; 2.Beob.tag: 244.9 ± 17.52 $\mu\text{mol/l}$; - 28.4 % Abnahme gegenüber unbehandelt) und von Acetoacetat (1.Beob.tag: 49.4 ± 27.89 $\mu\text{mol/l}$; - 34.2 % Abnahme gegenüber unbehandelt; 2.Beob.tag: 35.7 ± 10.12 $\mu\text{mol/l}$; - 52.5 % Abnahme gegenüber unbehandelt). Die DXM-Injektion zeigt bei beiden Ketonkörpern jeweils nur am 1. Tag gewisse Auswirkungen auf das tageszeitliche Verlaufsprofil, und zwar in Form eines mittäglichen (12.00 Uhr) Konzentrationsanstieges (3-HOB: 339 $\mu\text{mol/l}$, + 21.3 % Zunahme gegenüber Tagesmittel; AcAc: 101 $\mu\text{mol/l}$, + 103.3 % Zunahme gegenüber Tagesmittel).

3.2. Basalspiegel von Insulin und Glucagon sowie Glucosetoleranz bei unbehandelten und DXM-behandelten Zwergziegen in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage

3.2.1. Auswirkungen der DXM-Behandlung bei stoffwechselnormalen Tieren

3.2.1.1. Basalspiegel von Insulin und Glucagon

Zahlenmäßige und graphische Angaben zum Konzentrationsverlauf von Insulin und Glucagon im Plasma bei unbehandelten und behandelten, gefütterten Tieren sind Tabelle 12 und Abbildung 11 zu entnehmen.

So zeichnet sich der Konzentrationsverlauf von Insulin in der Kontrollperiode aus durch einen deutlichen Abfall von morgens 6.00 bis nachmittags 15.00 Uhr (- 45.7 %) und einem anschließenden fütterungsbedingten Anstieg auf das Niveau der morgendlichen Ausgangswerte. Dieser Verlauf mit relativ deutlichem Wechsel von Abfall und Anstieg muß in Verbindung mit der einmaligen nachmittäglichen Futteraufnahme und dem damit verbundenen deutlichen Wechsel in der Rate der Nährstoffanflutung gesehen werden. Berücksichtigt man die antilipolytische Wirkung von Insulin, so kann das bereits besprochene Konzentrationsverhalten der freien Fettsäuren im Plasma (s. 3.1.1.) sehr gut mit dem Tagesprofil der Insulinkonzentration in Einklang gebracht werden.

Die vorher erwähnte fütterungsbedingte, spätnachmittägliche Nährstoffanflutung mit der dadurch induzierten gesteigerten Syntheseleistung des Organismus z.B. für Glucose (s. auch hyperglykämische Reaktion nach der Futteraufnahme Tab. 8 und Abb. 7) mag auch als Ursache für den postalimentären Anstieg (+ 45.9 %) des vorher recht stabilen Spiegels von Glucagon gelten ($\bar{x} = 78.3 \pm 8.05 \text{ ng/l}$; $n = 4$; 6.00 - 15.00 Uhr), dem wichtigsten gluconeogenetischen Hormon.

Tabelle 12: Insulin- (n = 3) und Glucagon-Konzentration (n = 4) sowie molarer Insulin/Glucagon-Quotient (I/G) im Plasma unbehandelter und DXM-behandelter gefütterter Ziegen ($\bar{x} \pm s$)

Tages- zeit	Zeit p.i. [h]	Insulin [mU/l]		Glucagon [ng/l]		I/G ^a
unbehandelt						
6.00	---	29.5 ±	4.28	84.6 ±	14.50 ^b	8.4
9.00	---	19.8 ±	3.88	75.9 ±	6.83 ^c	6.3
12.00	---	16.4 ±	4.14	84.9 ±	22.80	4.7
15.00	---	16.0 ±	0.76	68.0 ±	15.84	5.7
18.00	---	23.1 ±	2.57	114.3 ±	74.84	4.9
21.00	---	26.4 ±	6.10	---	---	---
behandelt: 1. Beobachtungstag						
5.00	0	19.4 ±	0.06 ^c	145.7 ±	114.30 ^b	3.2
5.30	0.5	26.1 ±	3.66	152.8 ±	87.83	4.1
6.00	1.0	18.2 ±	3.74	144.0 ±	70.88	3.0
6.30	1.5	18.6 ±	1.74	142.3 ±	74.99	3.2
7.00	2.0	25.9 ±	11.07	141.3 ±	61.40 ^b	4.4
7.30	2.5	31.3 ±	5.21	142.1 ±	80.28	5.3
8.00	3.0	31.2 ±	1.67	118.9 ±	86.48	6.3
8.30	3.5	29.2 ±	1.22	129.3 ±	94.37 ^b	5.5
9.00	4.0	31.6 ±	7.36	100.8 ±	40.75	7.6
10.00	5.0	30.2 ±	9.48	72.4 ±	21.04	10.1
11.00	6.0	36.2 ±	5.39	109.3 ±	63.88	8.0
12.00	7.0	37.3 ±	5.19	100.6 ±	58.17	9.0
13.00	8.0	35.6 ±	8.08	53.5 ±	18.18 ^c	16.1
14.00	9.0	30.8 ±	3.69	61.0 ±	11.68	12.2
15.00	10.0	29.0 ±	8.62	48.6 ±	7.55	14.5
18.00	13.0	41.0 ±	14.03	---	---	---
21.00	16.0	26.2 ±	6.77	---	---	---
behandelt: 2. Beobachtungstag						
6.00	25.0	34.7 ±	10.72	---	---	---
9.00	28.0	36.9 ±	12.77	---	---	---
12.00	31.0	30.0 ±	11.89	---	---	---
15.00	34.0	25.0 ±	3.38	---	---	---
18.00	37.0	40.6 ±	6.92	---	---	---
21.00	40.0	21.2 ±	4.78	---	---	---

a) Umrechnungsfaktoren für Insulin (1 mU = 6.95 pmol) und Glucagon (1 ng = 0.29 pmol) b) n = 3; c) n = 2; --- = nicht gemessen

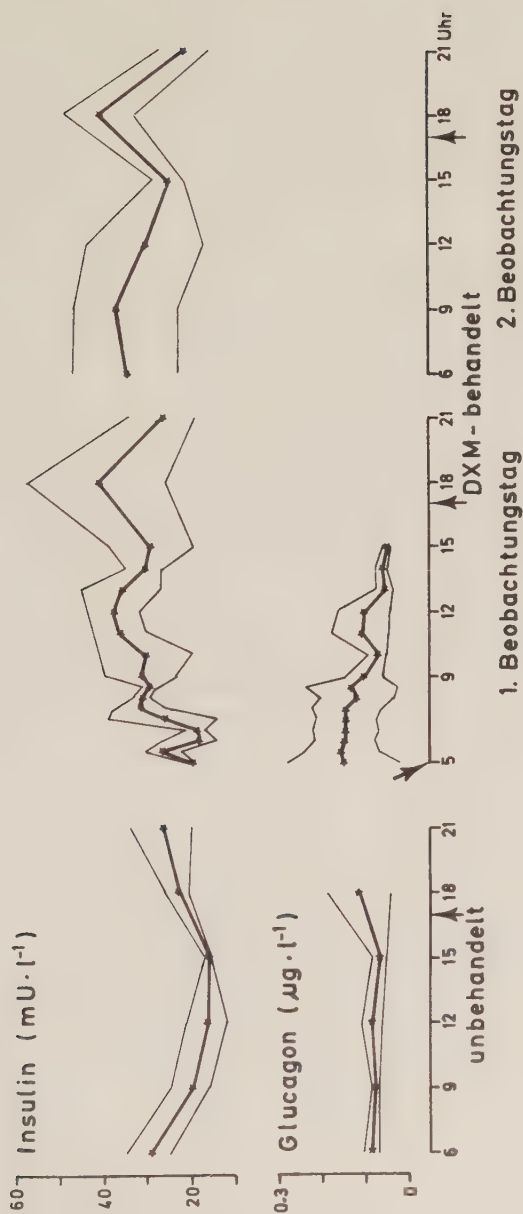


Abbildung 11: Mittlerer tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Insulin (n = 3) und Glucagon (n = 4) im Blutplasma gefütterter (↑ 17.00 Uhr) Zwergziegen vor sowie am 1. und 2. Tag nach DXM-Injektion (↓ 5.00 Uhr); $\bar{x} \pm 95\%$ -Konfidenzbereich

Am 1. Beobachtungstag nach DXM-Behandlung zeigt der Konzentrationsverlauf von Insulin (s. Abb. 11) Ähnlichkeiten mit dem bereits besprochenen Verlauf von Glucose (s. Abb. 7). Nach einer raschen initialen Folge von Anstieg und Abfall erreicht der Insulinspiegel ein neues Plateau (32.5 ± 4.19 mU/l; $n = 12$; 7.30 - 21.00 Uhr), das um + 67.3 % über dem morgendlichen Ausgangswert (5.00 Uhr) und um + 48.4 % über dem Tagesmittel der Kontrollperiode liegt. Dieses neue Insulinplateau scheint sich auch noch am 2. Beobachtungstag fortzusetzen (31.4 ± 7.39 mU/l; + 43.4 % über dem Tagesmittel der Kontrollperiode). An beiden Tagen kann die Fütterung trotz des insgesamt höheren Konzentrationsniveaus noch den von der Kontrollperiode her bekannten postalimentären Konzentrationsanstieg induzieren (s. 18.00 Uhr-Wert).

Der mittlere Konzentrationsverlauf von Glucagon, der nur am 1. Tag p.i. verfolgt wurde, zeigt ausgehend von einem anfänglichen Plateau (144.7 ± 4.19 ng/l; $n = 6$; 5.00 - 7.30 Uhr) im Bereich des neuen hyperglykämischen Konzentrationsplateaus eine kontinuierliche Abnahme (rd. 10 % pro Stunde). Auffallend ist weiterhin, daß gerade im initialen, offensichtlich relativ stabilen Konzentrationsverlauf erhebliche Unterschiede im individuellen Konzentrationsverhalten auftreten. Während der mittlere Variationskoeffizient im restlichen Tagesverlauf (9.00 - 15.00 Uhr) bei 39.2 % liegt, erreicht er am Anfang einen Wert von 60.4 % (5.00 - 9.00 Uhr).

Die oben geschilderten Konzentrationsveränderungen von Insulin und Glucagon im Tagesverlauf spiegeln sich auch im molaren Konzentrations-Quotienten der beiden Hormone wider (s. Tab. 12). Dieser Quotient liegt bei den unbehandelten gefütterten Tieren im Mittel bei 6.0. Durch die Behandlung mit DXM steigt der Insulin/Glucagon-Quotient in Abhängigkeit von der Zeit an und erreicht 10 h p.i. einen Maximalwert von 14.5. Das entspricht einer Zunahme um rd. 154 % gegenüber dem Vergleichswert der unbehandelten Gruppe.

3.2.1.2. Glucosetoleranz und Insulinantwort

Um die Geschwindigkeit der Glucose-Elimination und die Ansprechbarkeit der β -Zellen hinsichtlich der Insulinausschüttung unter DXM-Einfluß zu untersuchen, wurden unbehandelten und behandelten Zwergziegen jeweils 1.0 g Glucose/kg^{0.75} KGW rasch intravenös injiziert (10.00 Uhr). Die Normalisierung des Glucosespiegels sowie der Verlauf des Insulinspiegels im Plasma als Antwort auf diesen exogenen Reiz wurden 120 Minuten lang verfolgt. Die Ergebnisse bei unbehandelten und behandelten Ziegen sind in Tabelle 13 als Mittelwerte wiedergegeben. In Abbildung 12 ist der für die beiden Zustände typische Konzentrationsverlauf von Glucose und Insulin am Beispiel einzelner Zwergziegen dargestellt. Danach gilt für unbehandelte Tiere, daß nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Stunden sowohl für Glucose als auch für Insulin annähernd wieder die Ausgangsniveaus erreicht werden. Dagegen liegen die Konzentrationen von Glucose und Insulin nach DXM-Behandlung am Beobachtungsende (120 min p.i.) immer noch um 42.1 bzw. 128.7 % über den Ausgangswerten.

Angaben zu Zeitpunkt und Höhe der Konzentrationsmaxima von Glucose und Insulin finden sich in Tabelle 14a). Das Glucosemaximum tritt in allen Untersuchungen bereits 2 Minuten nach der Glucoseinjektion auf (= 1. Probenentnahme !). Es liegt im Mittel bei 29.46 (unbehandelt) bzw. 26.75 mmol/l (behandelt). Die maximale Insulinkonzentration von durchschnittlich 179.4 (unbehandelt) bzw. 127.4 mU/l (behandelt) wird im Mittel nach rd. 42 bzw. 65 Minuten erreicht. Damit liegt die Maximalkonzentration von Glucose bei DXM-behandelten Tieren tendentiell um 9.2 % niedriger als bei den unbehandelten (hohe Variabilität !). Bei Insulin ist die Maximalkonzentration bei DXM-behandelten Tieren um 29 % niedriger (gleichzeitig hohe Variabilität !) und erfolgt mit einer zeitlichen Verzögerung von rd. 23 Minuten gegenüber den unbehandelten.

Tabelle 13: Intravenöser Glucosetoleranztest bei unbehandelten und DXM-behandelten gefütterten Tieren ($\bar{x} \pm s$; n = 5): mittlere Glucose- und Insulinspiegel im Plasma

Zeit p.i. [min]	unbehandelt				behandelt			
	Glucose [mmol/l]		Insulin [mU/l]		Glucose [mmol/l]		Insulin [mU/l]	
0	3.39 ±	0.49	22.9 ±	8.19	5.41 ±	1.00	27.7 ±	5.26
2	29.46 ±	13.36	39.4 ±	18.24	26.75 ±	3.74	28.4 ±	12.84
4	20.00 ±	1.96	53.8 ±	16.54	20.77 ±	3.72	41.7 ±	16.45
6	18.17 ±	1.89	59.9 ±	19.17	20.48 ±	1.73	53.7 ±	15.57
8	16.11 ±	1.83	79.9 ±	25.08	18.48 ±	1.85	60.3 ±	15.57
10	15.68 ±	1.53	87.5 ±	31.82	18.16 ±	1.29	88.7 ±	47.80
12	15.20 ±	1.58	99.0 ±	35.82	17.33 ±	1.51	107.8 ±	77.67
14	14.19 ±	2.01	117.7 ±	48.11	16.58 ±	1.51	81.9 ±	25.18
16	13.93 ±	1.99	123.2 ±	48.82	15.99 ±	1.59	92.8 ±	39.38
18	13.38 ±	1.95	130.6 ±	43.36	15.94 ±	1.60	88.3 ±	37.36
20	12.92 ±	2.21	136.2 ±	52.32	15.22 ±	1.71	113.1 ±	87.32
22	12.32 ±	2.41	135.1 ±	53.75	15.19 ±	1.42	102.2 ±	65.47
24	12.14 ±	2.50	146.3 ±	57.11	14.57 ±	1.58	111.4 ±	88.92
26	11.39 ±	2.39	143.8 ±	60.06	14.13 ±	1.60	93.2 ±	46.30
28	10.91 ±	2.38	135.2 ±	54.10	13.83 ±	1.68	88.0 ±	31.75
30	10.40 ±	2.40	135.2 ±	54.10	13.60 ±	1.71	81.0 ±	17.15
32	9.88 ±	2.48	153.8 ±	61.29 ^a	12.80 ±	1.78	82.6 ±	18.20
34	9.46 ±	2.45	153.4 ±	70.25	12.99 ±	1.75	81.8 ±	16.62
36	8.67 ±	2.81	147.6 ±	63.26	12.70 ±	1.67	86.0 ±	16.43
38	8.54 ±	2.86	147.9 ±	65.54	12.30 ±	2.09	82.1 ±	17.53
40	8.24 ±	2.43	147.3 ±	65.74	12.06 ±	2.15	83.5 ±	18.78
42	8.01 ±	2.47	143.0 ±	57.65	11.97 ±	1.75	82.5 ±	10.26
44	7.72 ±	2.44	152.3 ±	62.86	11.71 ±	1.65	84.5 ±	15.71
46	7.43 ±	2.45	148.4 ±	66.28	11.43 ±	1.84	80.8 ±	12.89
48	7.02 ±	2.21	141.7 ±	62.68	11.29 ±	1.68	82.0 ±	9.59
50	6.88 ±	2.37	143.7 ±	59.19	11.26 ±	1.64	84.2 ±	9.63
52	6.66 ±	2.33	133.8 ±	57.46	11.07 ±	1.74	79.7 ±	7.08
54	6.21 ±	2.59	134.6 ±	61.91	10.63 ±	1.81	86.0 ±	9.93
56	6.14 ±	2.31	123.3 ±	55.82	10.64 ±	1.81	82.8 ±	9.04
58	5.97 ±	2.31	118.2 ±	53.20	10.33 ±	1.75	83.3 ±	6.05
60	5.42 ±	1.94	117.4 ±	60.65	10.16 ±	1.69	82.6 ±	6.95
65	5.27 ±	2.17	98.6 ±	51.98	9.77 ±	1.90	75.6 ±	9.71
70	4.82 ±	1.90	87.4 ±	50.25	9.69 ±	1.89	75.3 ±	11.79
75	4.60 ±	1.72	88.0 ±	57.52	9.32 ±	1.71	76.7 ±	14.16
80	4.19 ±	1.42	72.9 ±	45.44	9.15 ±	1.90	70.9 ±	16.41
85	4.06 ±	1.35	64.6 ±	41.44	8.91 ±	1.79	64.3 ±	16.68
90	3.93 ±	1.20	60.6 ±	37.15	8.71 ±	1.84	66.4 ±	18.19
95	3.83 ±	1.14	50.2 ±	31.80	8.56 ±	1.75	63.0 ±	26.23
100	3.78 ±	0.99	38.7 ±	21.58	8.29 ±	1.67	65.8 ±	24.84
105	3.67 ±	0.90	34.8 ±	19.93	8.14 ±	1.65	62.9 ±	26.38
110	3.59 ±	0.94	33.3 ±	13.95	7.83 ±	1.69	61.8 ±	25.04
115	3.52 ±	0.87	29.8 ±	10.57	7.73 ±	1.61	59.2 ±	24.76
120	3.53 ±	0.81	27.9 ±	8.40	7.69 ±	1.56	60.6 ±	25.01

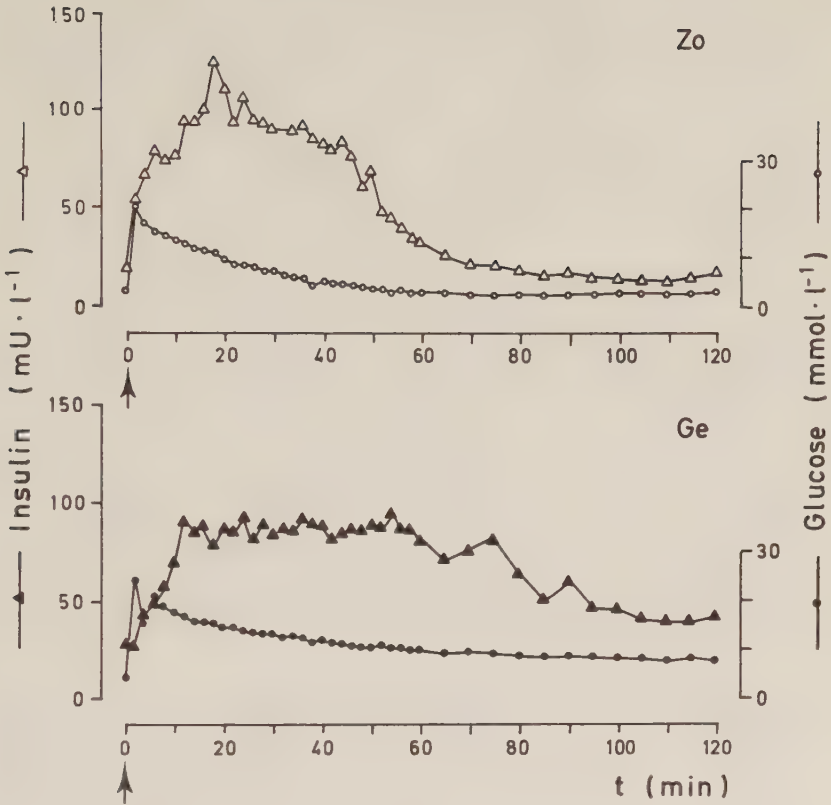


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf des Glucose- und Insulin-
spiegels bei unbehandelten (O;Δ) und DXM-
behandelten (●;▲) gefütterten Zwergziegen
nach einem intravenösen Glucosetoleranztest
(↑ 1.0 g Glucose/kg^{0.75} KGW) am Beispiel
der Ziegen Zo und Ge

Tabelle 14a): Intravenöser Glucosetoleranztest bei unbehandelten und DXM-behandelten gefütterten Zwergziegen ($\bar{x} \pm s$; n = 5):
Zeitpunkt und Höhe des Glucose- bzw. Insulinmaximums

	Glucose		Insulin ^a	
	Zeitpkt. [min]	Konz. [mmol/l]	Zeitpkt. [min]	Konz. [mmol/l]
unbehandelt				
$\bar{x}$	2	29.46	41.8	179.4
$\pm s$	---	13.36	22.7	53.7
% VK	---	45.4	54.4	30.0
behandelt				
$\bar{x}$	2	26.75	64.6	127.4
$\pm s$	---	3.74	36.2	78.5
% VK	---	14.0	56.1	61.6

a) berechnet aus den Kurvenverläufen der Einzeltiere

Die in Tabelle 14b) wiedergegebenen Flächen zwischen der prozitierten Insulinkonzentrations-Verlaufskurve und dem gegen $t = 120$ min extrapolierten Basalspiegel gelten als Maß für die glucosestimulierte Insulinantwort. Mit Hilfe dieser "Insulin-Flächen" und der auf ähnliche Weise ermittelten "Glucose-Flächen" kann der sog. insulinogene Index als Flächen-Quotient (Fläche Δ Insulin zur Fläche Δ Glucose) errechnet werden. Die Angaben hierzu sind ebenfalls in Tabelle 14 b) zu-

sammengefaßt. Danach nimmt die Insulingesamtreaktion der gefütterten behandelten Tiere gegenüber der Kontrollperiode im Mittel um - 30.1 % ab, obwohl der Glucosestimulus um + 51.3 % angestiegen ist. Die Folge ist ein um - 53.4 % erniedrigter insulinogener Index.

Tabelle 14b): Intravenöser Glucosetoleranztest bei unbehandelten und DXM-behandelten gefütterten Zwergziegen ($\bar{x} \pm s$; n = 5):
Glucose- und Insulinpeakflächen sowie insulinogener Index (Peakflächenquotient)

	Peakfläche Glucose	Insulin	Insulinogener Index
unbehandelt			
$\bar{x}$	509.83	8330.11	16.8
$\pm s$	195.894	3325.142	5.55
% VK	38.4	39.9	33.0
behandelt			
$\bar{x}$	771.41	5824.63	7.8
$\pm s$	110.848	1078.222	2.76
% VK	14.4	18.5	35.1

In Tabelle 14c) sind als Meßgrößen der Glucose-Elimination nach exogener Glucosezufuhr die Halbwertszeit (HWZ), die fraktionelle und die metabolische Clearance angegeben. Danach verlängert sich die Zeit bis zur Normalisierung des Glucosespiegels unter DXM-Behandlung erheblich, wie die Zunahme der HWZ um 30 min (90.9 %) und die Abnahme der fraktionellen bzw. der Gesamtclearance um - 50.1 bzw. - 34.4 % zeigen.

Tabelle 14c): Intravenöser Glucosetoleranztest bei unbehandelten und DXM-behandelten gefütterten Zwergziegen ($\bar{x} \pm s$; $n = 5$):

Parameter der Glucose-Elimination

	Halbwertszeit [min]	fraktionale Clearance [%/min]	Metabolische Clearance rate [ml/min]
unbehandelt			
$\bar{x}$	33.0	2.3	95.1
$\pm s$	9.49	0.67	19.10
% VK	28.8	29.8	20.1
behandelt			
$\bar{x}$	63.0	1.1	62.3
$\pm s$	9.91	0.21	5.24
% VK	15.7	18.9	8.4

3.2.2. Auswirkungen der DXM-Behandlung bei hungernden Tieren

3.2.2.1. Basalspiegel von Insulin und Glucagon

In Tabelle 15 und Abbildung 13 sind zahlenmäßige und graphische Angaben zum Konzentrationsverlauf von Insulin und Glucagon im Plasma unbehandelter und DXM-behandelter hungernder Zwergziegen wiedergegeben.

Der mittlere Konzentrationsverlauf von Insulin in der Kontrollperiode ist im Zeitraum von 6.00 Uhr (3.0 mU/l) bis 15.00 Uhr (6.3 mU/l) durch einen stetigen Anstieg (Regressionskoeffizient $b = 0.371$) gekennzeichnet. Danach erfolgt ein Abfall auf Werte um das morgendliche Ausgangsniveau (21.00 Uhr-Wert: 3.4 mU/l).

Die mittlere Glucagonkonzentration zeigt ebenfalls bis 15.00 Uhr (225 ng/l; + 156.5 % gegenüber 6.00 Uhr-Wert) einen ansteigenden Verlauf (Regressionskoeffizient $b = 13.928$). Anschließend fällt sie wieder leicht ab, liegt aber mit 194 ng/l (18.00 Uhr) immer noch deutlich über dem morgendlichen Ausgangsniveau (+ 121.1 %).

Unmittelbar nach der DXM-Behandlung (bis 1.5 h p.i.) kann kein Insulin im Plasma sicher gemessen werden. Die Nachweisgrenze des verwendeten RIA-Kits liegt bei 2.5 mU/l. Anschließend folgt ein stufenweiser Anstieg auf ein neues Konzentrationsplateau (7.00 - 9.00 Uhr: 5.3 ± 0.80 mU/l; $n = 5$; 10.00 - 13.00 Uhr: 8.6 ± 0.34 mU/l; $n = 4$). Das entspricht einer Erhöhung um 20.4 bzw. 95.4 % gegenüber dem Tagesmittelwert der Kontrollperiode (4.4 ± 1.23 mU/l). Von 14.00 - 21.00 Uhr (4.5 ± 0.60 mU/l; $n = 8$) bewegt sich der Plasmainsulinspiegel dann wieder auf dem Niveau der Kontrollperiode. Auffallend ist auch, daß die mittlere individuelle Variabilität während dieser abgestuften Plateauerhöhungen mit 44.9 % (7.00 - 9.00 Uhr) und 47.2 % (10.00 - 13.00 Uhr) gegenüber den Werten der anschließenden Endphase (14.00 - 21.00 Uhr: 32.4 %;) und dem mittleren Variationskoeffizienten der Kontrollperiode (22.2 %) höher liegt.

Am 2. Beobachtungstag nach DXM-Injektion konnte überraschenderweise bei allen Versuchstieren übereinstimmend kein Insulin im Plasma nachgewiesen werden.

Der Konzentrationsverlauf von Glucagon nach DXM-Behandlung, der wiederum nur am 1. Tag p.i. bis 15.00 Uhr analytisch verfolgt wurde, zeigt insgesamt ansteigende Tendenz und erreicht mit Werten von rd. 430 ng/l (13.00 - 15.00 Uhr) ein Maximum, das rd. 353 % über dem morgendlichen Ausgangswert von 95 ng/l liegt. Die individuelle Variation nimmt im gleichen Zeitraum von 50.7 % (6.00 Uhr) bis auf Werte von 143.6 % (15.00 Uhr) zu.

Tabelle 15: Mittlere Insulin- (n = 3) und Glucagon-Konzentration (n = 4) sowie molarer Insulin/Glucagon-Quotient (I/G) im Plasma unbehandelter und DXM-behandelter hungernder Ziegen ($\bar{x} \pm s$)

Tages- zeit	Zeit p.i. [h]	Insulin [mU/l]	Glucagon [ng/l]	I/G ^a
unbehandelt				
6.00	---	3.0 $\pm$ 0.74	87.6 $\pm$ 25.88 ^b	0.83
9.00	---	3.9 $\pm$ 1.02	133.0 $\pm$ 99.52	0.72
12.00	---	5.2 $\pm$ 2.01	139.2 $\pm$ 64.86	0.90
15.00	---	6.3 $\pm$ 0.94	224.8 $\pm$ 28.34	0.68
18.00	---	4.8 $\pm$ 0.05 ^c	193.8 $\pm$ 56.50	0.60
21.00	---	3.4 $\pm$ 1.18	---	---
behandelt: 1. Beobachtungstag ^d				
5.00	0	**	95.4 $\pm$ 48.43	---
5.30	0.5	**	180.5 $\pm$ 91.62	---
6.00	1.0	**	124.8 $\pm$ 50.97	---
6.30	1.5	**	196.7 $\pm$ 121.25	---
7.00	2.0	4.7 $\pm$ 1.06 ^c	182.5 $\pm$ 105.90	0.62
7.30	2.5	4.2 $\pm$ 1.85	179.8 $\pm$ 118.75	0.57
8.00	3.0	5.9 $\pm$ 3.22	298.6 $\pm$ 307.49	0.48
8.30	3.5	5.5 $\pm$ 2.49	242.6 $\pm$ 257.11	0.55
9.00	4.0	6.1 $\pm$ 3.52	239.8 $\pm$ 212.02	0.62
10.00	5.0	8.7 $\pm$ 5.08	186.2 $\pm$ 82.71 ^b	1.14
11.00	6.0	8.5 $\pm$ 4.77	314.5 $\pm$ 234.40	0.65
12.00	7.0	9.0 $\pm$ 3.88	376.9 $\pm$ 367.82	0.58
13.00	8.0	8.2 $\pm$ 2.56	433.4 $\pm$ 397.79	0.46
14.00	9.0	4.3 $\pm$ 2.44	87.4 $\pm$ 34.63	1.19
15.00	10.0	4.8 $\pm$ 2.39	428.5 $\pm$ 615.33	0.27
16.00	11.0	5.2 $\pm$ 0.68	---	---
17.00	12.0	3.8 $\pm$ 0.57	---	---
18.00	13.0	5.6 $\pm$ 2.83	---	---
19.00	14.0	4.2 $\pm$ 1.20	---	---
20.00	15.0	4.1 $\pm$ 1.75	---	---
21.00	16.0	4.4 $\pm$ 0.07	---	---

a) Umrechnungsfaktoren für Insulin (1 mU = 6.95 pmol) und Glucagon (1 ng = 0.29 pmol) b) n = 3; c) n = 2; d) Am 2. Beobachtungstag (25 - 40 h p.i.) lagen alle Insulinmessungen unter der Nachweisgrenze (2.5 mU/l) des verwendeten RIA-Kits. Glucagon wurde in diesem Zeitraum nicht gemessen. **> 2.5 mU/l (Nachweisgrenze) --- = nicht gemessen

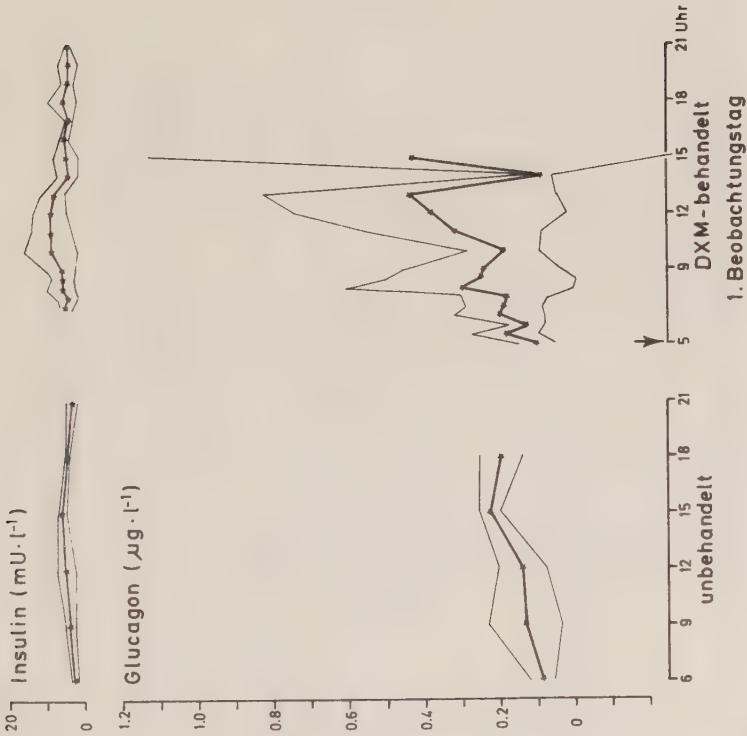


Abbildung 13: Mittlerer tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Insulin ($n = 3$) und Glucagon ($n = 4$) im Blutplasma 69 - 109 h hungernder Zwergziegen vor sowie am 1. und 2. Tag nach DXM-Injektion ($\downarrow$ 5.00 Uhr); $\bar{x} \pm 95\%$ -Konfidenzbereich

Die geschilderten Veränderungen der Insulin- und Glucagonkonzentrationen im Tagesverlauf spiegeln sich auch in einer Änderung des molaren Insulin/Glucagon-Quotienten wider. Die dazugehörigen Angaben finden sich ebenfalls in Tabelle 15. Bei den unbehandelten hungernden Zwergziegen liegt dieser Quotient dem Stoffwechselzustand entsprechend im Mittel bei 0.75 . Durch die DXM-Behandlung sinkt er ausgehend von 0.60 (7.00 Uhr) im Tagesverlauf auf 0.27 ab (15.00 Uhr). Das bedeutet eine Abnahme von 13.8 % (9.00 Uhr), 36.0 % (12.00 Uhr) bzw. 60.5 % (15.00 Uhr) gegenüber den Kontrollwerten.

3.2.2.2. Glucosetoleranz und Insulinantwort

Eine zahlenmäßige Darstellung der Glucose- und Insulinkonzentration nach exogener Glucosezufuhr bei hungernden Zwergziegen findet sich in Tabelle 16. In Abbildung 14 ist der für unbehandelte und behandelte hungernde Tiere typische Konzentrationsverlauf von Glucose und Insulin am Beispiel einzelner Zwergziegen wiedergegeben.

Danach hat bei unbehandelten Tieren nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Stunden sowohl die mittlere Glucose- als auch die mittlere Insulinkonzentration ihr Ausgangsniveau noch nicht wieder erreicht und liegt, anders als bei den unbehandelten gefütterten Tieren, noch um 122.7 bzw. 505.4 % über diesem. Eine ähnliche Feststellung gilt auch für die Plasmaspiegel der DXM-behandelten hungernden Tiere. Sie liegen am Beobachtungsende immer noch über den Ausgangswerten, und zwar Glucose um 125.7 % und Insulin um 267.5 % .

Tabelle 16: Intravenöser Glucosetoleranztest bei unbehandelten
(n = 8) und DXM-behandelten (n = 5) hungernden
Tieren ($\bar{x} \pm s$): mittlere Glucose- und Insulin-
spiegel im Plasma

Zeit p.i. [min]	unbehandelt		behandelt	
	Glucose [mmol/l]	Insulin [mU/l]	Glucose [mmol/l]	Insulin [mU/l]
0	3.18 $\pm$ 0.20	10.6 $\pm$ 4.62	4.38 $\pm$ 0.89	18.1 $\pm$ 9.22
2	23.83 $\pm$ 1.94	23.3 $\pm$ 13.23	24.43 $\pm$ 3.25	18.5 $\pm$ 6.26
4	19.83 $\pm$ 0.94	33.1 $\pm$ 12.78	21.07 $\pm$ 1.80	29.4 $\pm$ 10.96
6	18.79 $\pm$ 1.06	42.7 $\pm$ 15.10	19.43 $\pm$ 2.42	34.3 $\pm$ 13.79
8	17.41 $\pm$ 0.89	57.4 $\pm$ 17.71	18.49 $\pm$ 1.39	48.9 $\pm$ 13.63
10	16.22 $\pm$ 0.88	67.2 $\pm$ 19.64	17.38 $\pm$ 1.52	56.2 $\pm$ 19.08
12	15.48 $\pm$ 0.80	78.3 $\pm$ 27.98	16.74 $\pm$ 1.48	59.1 $\pm$ 22.61
14	15.55 $\pm$ 0.70	84.0 $\pm$ 24.64	16.42 $\pm$ 1.29	59.6 $\pm$ 20.55
16	15.13 $\pm$ 0.61	88.8 $\pm$ 27.96	16.21 $\pm$ 1.47	67.2 $\pm$ 25.96
18	14.68 $\pm$ 0.69	101.8 $\pm$ 34.81	15.79 $\pm$ 1.15	65.7 $\pm$ 27.61
20	14.48 $\pm$ 0.96	104.7 $\pm$ 39.06	15.23 $\pm$ 1.13	63.4 $\pm$ 25.87
22	13.85 $\pm$ 0.60	99.6 $\pm$ 37.14	14.86 $\pm$ 1.60	68.1 $\pm$ 25.69
24	13.80 $\pm$ 0.79	103.9 $\pm$ 39.60	14.40 $\pm$ 1.10	87.3 $\pm$ 55.29
26	13.36 $\pm$ 0.64	106.2 $\pm$ 39.57	14.33 $\pm$ 1.03	85.2 $\pm$ 47.30
28	12.94 $\pm$ 0.65	103.0 $\pm$ 36.82	14.33 $\pm$ 0.88	92.7 $\pm$ 61.08
30	12.78 $\pm$ 0.72	103.6 $\pm$ 33.50	13.98 $\pm$ 0.81	92.0 $\pm$ 60.76
32	12.66 $\pm$ 0.85	108.0 $\pm$ 38.25	13.69 $\pm$ 0.88	94.2 $\pm$ 63.23
34	12.50 $\pm$ 0.92	101.1 $\pm$ 32.52	13.33 $\pm$ 1.22	92.7 $\pm$ 62.23
36	12.22 $\pm$ 0.70	99.6 $\pm$ 31.67	13.13 $\pm$ 1.08	100.1 $\pm$ 69.66
38	11.77 $\pm$ 0.64	108.6 $\pm$ 36.77	13.27 $\pm$ 0.96	104.5 $\pm$ 82.33
40	11.82 $\pm$ 0.85	103.7 $\pm$ 31.71	12.68 $\pm$ 1.06	91.4 $\pm$ 57.75
42	11.80 $\pm$ 0.86	110.6 $\pm$ 43.83	12.71 $\pm$ 1.20	100.1 $\pm$ 79.55
44	11.52 $\pm$ 0.84	110.1 $\pm$ 40.16	12.47 $\pm$ 0.94	80.7 $\pm$ 47.71
46	10.96 $\pm$ 0.67	105.6 $\pm$ 35.79	12.22 $\pm$ 0.95	57.3 $\pm$ 23.58 ^a
48	11.26 $\pm$ 0.92	105.2 $\pm$ 37.80	12.18 $\pm$ 1.16	74.7 $\pm$ 47.17
50	10.94 $\pm$ 0.79	108.6 $\pm$ 39.47	12.27 $\pm$ 1.08	84.3 $\pm$ 61.54
52	10.79 $\pm$ 0.99	106.5 $\pm$ 41.87	12.42 $\pm$ 0.86	86.9 $\pm$ 67.01
54	10.64 $\pm$ 0.94	104.5 $\pm$ 40.86	11.28 $\pm$ 1.79	89.8 $\pm$ 59.73
56	10.49 $\pm$ 1.11	107.7 $\pm$ 39.62	12.04 $\pm$ 0.96	76.0 $\pm$ 44.71
58	10.26 $\pm$ 0.88	104.4 $\pm$ 40.76	11.78 $\pm$ 0.82	79.0 $\pm$ 48.84
60	10.24 $\pm$ 0.92	103.1 $\pm$ 39.56	11.52 $\pm$ 1.04	66.6 $\pm$ 28.33
65	9.84 $\pm$ 0.93	107.2 $\pm$ 42.52	11.40 $\pm$ 1.12	72.4 $\pm$ 40.44
70	9.54 $\pm$ 0.96	99.0 $\pm$ 35.73	11.46 $\pm$ 1.03	69.5 $\pm$ 33.69
75	9.19 $\pm$ 1.06	96.7 $\pm$ 42.69	11.14 $\pm$ 1.10	68.1 $\pm$ 30.98
80	8.88 $\pm$ 1.11	96.2 $\pm$ 38.52	10.99 $\pm$ 1.20	64.5 $\pm$ 25.74
85	8.65 $\pm$ 0.95	93.8 $\pm$ 34.69	10.69 $\pm$ 0.91	58.4 $\pm$ 27.11
90	8.43 $\pm$ 1.00	84.1 $\pm$ 29.27	10.74 $\pm$ 0.99	58.1 $\pm$ 19.83
95	8.21 $\pm$ 1.12 ^b	81.5 $\pm$ 33.11	10.14 $\pm$ 1.67	58.1 $\pm$ 21.09
100	7.93 $\pm$ 1.14	82.0 $\pm$ 34.30	10.37 $\pm$ 1.04	61.3 $\pm$ 20.37
105	7.66 $\pm$ 1.07	74.4 $\pm$ 30.13	10.11 $\pm$ 1.07	64.2 $\pm$ 11.04 ^a
110	7.16 $\pm$ 1.03	69.4 $\pm$ 29.55	9.95 $\pm$ 1.08	60.2 $\pm$ 13.13
115	7.23 $\pm$ 0.97	63.3 $\pm$ 29.83	9.81 $\pm$ 1.30	62.4 $\pm$ 18.76
120	7.08 $\pm$ 0.99	63.9 $\pm$ 27.17	9.89 $\pm$ 1.60	66.6 $\pm$ 21.73

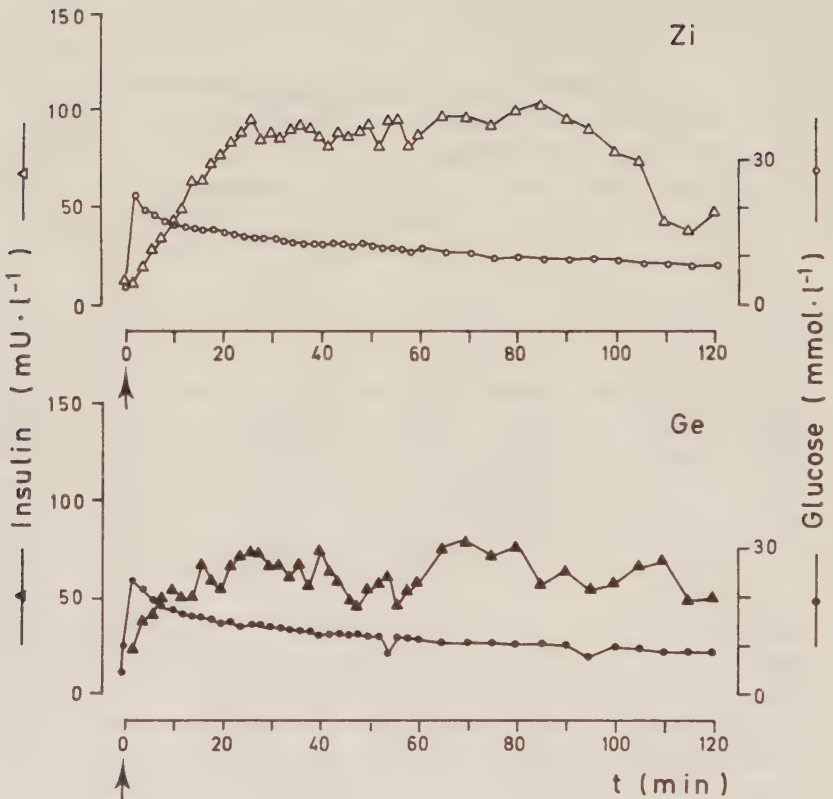


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des Glucose- und Insulin-
spiegels bei unbehandelten ($\circ$; $\triangle$) und DXM-
behandelten ($\bullet$; $\blacktriangle$) mind. 74 h hungernden
Zwergziegen nach einem intravenösen Glucose-
toleranztest ($\uparrow$ 1.0 g Glucose/kg $^{0.75}$ KBW)
am Beispiel der Ziegen Zi und Ge

Tabelle 17a) enthält Angaben zu Zeitpunkt und Höhe des Glucose- bzw. Insulinmaximums nach intravenöser Glucosebelastung. Danach tritt auch bei den hungernden Tieren das Glucosemaximum unabhängig von der Behandlung 2 Minuten nach der exogenen Glucosezufuhr auf (erste Probenentnahme !). Es liegt für die unbehandelten bzw. behandelten Tiere bei 23.83 bzw. 24.43 mmol/l. Die mittlere maximale Insulinkonzentration von 129.5 bzw. 117.8 mU/l bei unbehandelten bzw. behandelten Tieren wird durchschnittlich rd. 46 bzw. 71 Minuten nach der Glucoseinjektion erreicht.

Tabelle 17a): Intravenöser Glucosetoleranztest bei unbehandelten (n = 8) und DXM-behandelten (n = 5) hungernden Tieren ($\bar{x} \pm s$):
Zeitpunkt und Höhe des Glucose- bzw. Insulinmaximums

	Glucose		Insulin ^a	
	Zeitpkt. [min]	Konz. [mmol/l]	Zeitpkt. [min]	Konz. [mmol/l]
unbehandelt				
$\bar{x}$	2	23.83	46.2	129.5
$\pm s$	---	1.940	25.37	43.79
% VK	---	8.1	54.8	33.8
behandelt				
$\bar{x}$	2	24.43	71.4	117.8
$\pm s$	---	3.251	62.68	72.50
% VK	---	13.3	87.8	61.5

a) berechnet aus den Kurvenverläufen der Einzeltiere

Vergleicht man die Werte der unbehandelten hungernden mit denen der unbehandelten gefütterten Tiere, so bewirkt offensichtlich allein die Änderung des Stoffwechselzustandes bei den Konzentrationsmaxima eine Abnahme von - 19.1 % (Glucose) bzw. von - 27.78 % (Insulin). Auswirkungen auf den Zeitpunkt der Maxima fehlen (Glucose) bzw. sind unbedeutend (Insulin: + 4.5 min).

Anders stellen sich dagegen die Auswirkungen der DXM-Behandlung dar. So sind bei den behandelten hungernden Tieren die Veränderungen gegenüber den unbehandelten in der Höhe der Glucose- (+ 2.5 %) bzw. Insulinmaxima (- 9.0 %) nur unbedeutend. Beim Zeitpunkt der maximalen Insulinkonzentration ist dagegen die Verzögerung von rd. 25 Minuten erheblich (+ 54.4 %). Der Einfluß des Stoffwechselzustandes zusätzlich zur DXM-Behandlung ist wie folgt: Hungernde Tiere zeigen niedrigere Glucose- (- 8.7 %) bzw. Insulinmaxima (- 7.5 %) und eine zeitliche Verzögerung (+ 6 min) beim Eintritt der maximalen Insulinreaktion.

Angaben zur Peakfläche von Glucose und Insulin nach intravenöser Glucosebelastung sind in Tabelle 17b) wiedergegeben. Auffallend ist dabei, daß bei unbehandelten hungernden Tieren im Vergleich zu den unbehandelten gefütterten trotz der bereits erwähnten deutlichen Abschwächung des Insulinmaximums die im peripheren Blut gemessene Insulingesamtreaktion (Peakfläche Insulin) um 13.5 % größer ist. Der Glucosestimulus (Peakfläche Glucose) hat bei den hungernden Tieren gegenüber den gefütterten trotz gleicher Dosierung sogar um 83.2 % zugenommen. Die Folge beider Veränderungen ist eine Abnahme des insulinogenen Indexes um - 39.3 %.

Nach DXM-Behandlung ist gegenüber den unbehandelten hungernden Tieren eine weitere Steigerung der Glucosepeakfläche um 5.2 % zu verzeichnen. Die Insulingesamtreaktion hat dagegen unproportional stärker abgenommen, und zwar um - 36.6 %. Diese entgegengesetzte Änderung der beiden Peakflächen kommt auch in der Abnahme des insulinogenen Indexes um - 40.7 % zum Ausdruck.

Tabelle 17b): Intravenöser Glucosetoleranztest bei unbehandelten ($n = 8$) und DXM-behandelten ($n = 5$) hungernden Tieren ($\bar{x} \pm s$):
Glucose- und Insulinpeakflächen sowie insulinogener Index (Peakflächenquotient)

	Peakfläche Glucose	Peakfläche Insulin	Insulinogener Index
unbehandelt			
$\bar{x}$	933.88	9457.26	10.2
$\pm s$	78.167	3135.581	3.51
% VK	8.4	33.2	34.4
behandelt			
$\bar{x}$	981.96	5994.51	6.1
$\pm s$	126.521	3976.505	3.55
% VK	12.9	66.3	58.7

Daß Veränderungen der Glucose-Elimination nach exogener Glucosebelastung maßgeblich an der Zunahme der Glucosepeakflächen beteiligt sind, zeigen die in Tabelle 17c) wiedergegebenen Berechnungen. So hat im Vergleich zu den gefütterten Tieren bei den hungernden die Halbwertszeit der Glucose-Elimination um 45 min (+ 136.1 %) extrem zugenommen und die metabolische Clearancerate um 35.6 ml/min (- 37.4 %) abgenommen.

Bei den behandelten Tieren mit katabolem Stoffwechsel zeigt sich gegenüber den unbehandelten eine weitere Verlangsamung der Elimination von exogen zugeführter Glucose aus dem Plasma. So steigt die Eliminations-HWZ um 12.7 min (+ 16.3 %) und die metabolische Clearancerate sinkt um 5.1 ml/min (- 8.6 %).

Tabelle_17c): Intravenöser Glucosetoleranztest bei unbehandelten (n = 8) und DXM-behandelten (n = 5) hungernden Tieren ($\bar{x} \pm s$):
Parameter der Glucose-Elimination

	Halbwertszeit [min]	fraktioneller Clearance k [%/min]	metabolische Clearancerate [ml/min]
unbehandelt			
$\bar{x}$	77.9	0.92	59.5
$\pm s$	13.09	0.170	8.14
% VK	16.8	18.5	13.7
behandelt			
$\bar{x}$	90.6	0.79	54.4
$\pm s$	19.36	0.150	8.23
% VK	21.4	19.0	15.1

3.3. Differenzierende Glucoseumsatzmessungen mit Hilfe der Tracerkombination [U-¹⁴C]-, [6-³H]- und [2-³H]-D-Glucose und einer computergestützten 3-Kompartiment-Modellanalyse bei unbehandelten und DXM-behandelten Zwergziegen in Abhängigkeit von der Stoffwechselausgangslage

Die Injektion der Tracerkombination wurde wie bereits erwähnt (s. 2.2.1.) einheitlich um 10.00 Uhr vorgenommen und der Verlauf der spezifischen Radioaktivität (SA) 6 Stunden lang verfolgt. Zu diesem Zeitpunkt (5 h nach DXM-Injektion) hatte sich bei den behandelten Tieren bereits ein neues Glucosekonzentrationsniveau eingestellt, das über die Dauer der Tracerversuche hinaus anhielt.

Die Stabilität des aktuellen Plasmaglucosespiegels wurde für die Dauer der jeweiligen Tracermessung anhand einer linearen Regressionsanalyse zwischen den Parametern Zeit (nach Tracerapplikation) und Glucosekonzentration überprüft. Die durch den Regressionskoeffizienten b wiedergegebene Änderung der Glucosekonzentration sollte weniger als $\pm 15\%$ pro Stunde betragen. Bei höheren Werten wurde der Versuch nicht ausgewertet. Der Mittelwert der Beträge der Regressionskoeffizienten aller in die Auswertung einbezogenen Versuche ($n = 34$) lag bei $|b = 0.054 \pm 0.038|$ (VK = 69.5 %).

Wie erwartet zeigte die spezifische Radioaktivität der Plasmaglucose nach kombinierter Einzelinjektion von [U-¹⁴C]-, [6-³H]- und [2-³H]-D-Glucose sowohl einen stoffwechselspezifischen (s. Abb. 15) als auch einen tracertypischen (s. Abb. 16) zeitabhängigen Verlauf.

Aus beiden Abbildungen wird gleichzeitig ersichtlich, daß jeder SA-Verlauf trotz halblogarithmischer Darstellung insgesamt gesehen kein lineares Geschehen darstellt. Vor allem innerhalb der ersten 1 - 2 Stunden nach Tracerapplikation wird eine Überlagerung von mehreren Eliminierungsabläufen deutlich. Die stoffwechselabhängigen Unterschiede in den SA-Verlaufskurven, am Beispiel von [U-¹⁴C]-Glucose demonstriert (s. Abb. 15), dürften am Anfang auf unterschiedlich

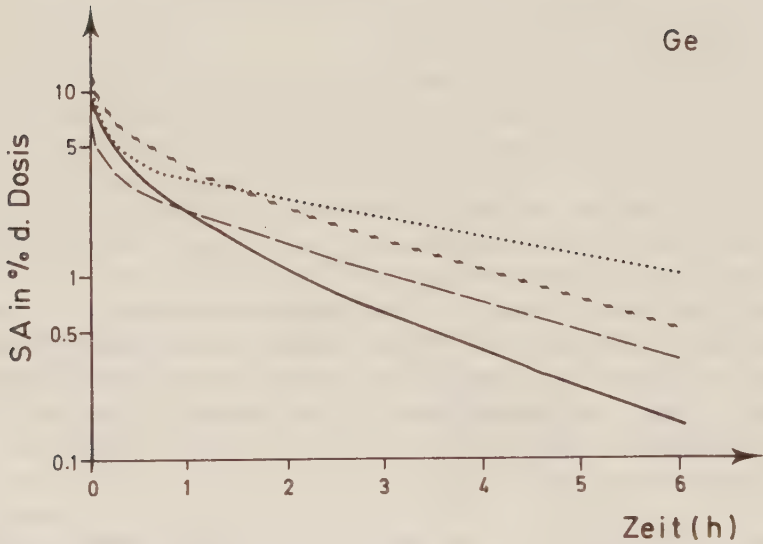


Abbildung 15: Verlauf der spezifischen Radioaktivität von $[U-^{14}C]$ -D-Glucose im Blutplasma in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage am Beispiel der Zwergziege Ge

— gefüttert, unbehandelt:

$$v(t) = 6.765 \cdot e^{-15.107 \cdot t} + 4.038 \cdot e^{-1.741 \cdot t} + 2.374 \cdot e^{-0.454 \cdot t}$$

— gefüttert, DXM-behandelt:

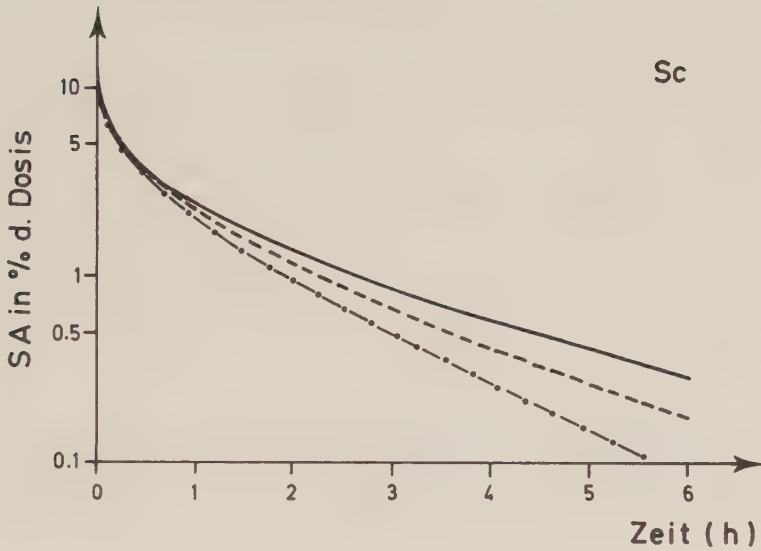
$$y(t) = 2.925 \cdot e^{-16.015 \cdot t} + 1.852 \cdot e^{-3.391 \cdot t} + 3.098 \cdot e^{-0.370 \cdot t}$$

- - - hungernd, unbehandelt:

$$y(t) = 10.314 \cdot e^{-19.257 \cdot t} + 3.867 \cdot e^{-1.506 \cdot t} + 4.406 \cdot e^{-0.348 \cdot t}$$

..... hungernd, DXM-behandelt:

$$y(t) = 4.582 \cdot e^{-5.411 \cdot t} + 0.0003 \cdot e^{-0.387 \cdot t} + 4.237 \cdot e^{-0.229 \cdot t}$$



Abbildung_16: Verlauf der spezifischen Radioaktivität der Tracer $[U-^{14}C]$ -, $[6-^3H]$ - und $[2-^3H]$ -D-Glucose im Blutplasma im Stoffwechsel-Normalzustand am Beispiel der Zwergziege Sc

— $[U-^{14}C]$:

$$y(t) = 4.521 \cdot e^{-12.419 \cdot t} + 4.078 \cdot e^{-1.172 \cdot t} + 1.761 \cdot e^{-0.302 \cdot t}$$

- - - $[6-^3H]$:

$$y(t) = 5.547 \cdot e^{-9.109 \cdot t} + 3.253 \cdot e^{-1.264 \cdot t} + 1.944 \cdot e^{-0.399 \cdot t}$$

- · - · - $[2-^3H]$:

$$y(t) = 2.521 \cdot e^{-12.566 \cdot t} + 3.251 \cdot e^{-2.077 \cdot t} + 2.934 \cdot e^{-0.596 \cdot t}$$

ablaufende physikalische Mischprozesse (Zirkulation im Blut, Diffusion in den bzw. Wiedereintritt aus dem extrazellulären Raum etc.) und später auf stoffwechselspezifisch bedingte, unterschiedliche Umsatzraten (Recycling, irreversibler Verlust) zurückzuführen sein.

Die in Abbildung 16 wiedergegebenen Verlaufsunterschiede der einzelnen Tracer entsprechen den Erwartungen. Denn der weitgehend identische SA-Verlauf während der ersten Minuten p.i. bzw. der deutlich divergierende Verlauf in der Endphase bestätigen, daß sich die ausgewählten Tracer bei identischer physikalischer Verteilung im Organismus nur in ihrem (chemischen) Umsatzverhalten unterscheiden. So zeigt $[2-^3\text{H}]\text{-Glucose}$ die schnellste und $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{-Glucose}$ die langsamste zeitabhängige SA-Abnahme. Der $[6-^3\text{H}]\text{-Glucose}$ -SA-Verlauf liegt dazwischen. Die biochemischen Mechanismen, auf die das jeweilige SA-Verhalten zurückzuführen sind, werden im Detail von anderen Autoren beschrieben.

Die Anpassung der in Abb. 15 und 16 wiedergegebenen Kurvenverläufe an die einzelnen Meßwerte erfolgte, wie bereits unter 2.5.2. erwähnt, computergestützt mit Hilfe eines iterativen, nichtlinearen Regressionsverfahrens nach der "least square"-Methode. Die Güte der Anpassung wurde dabei durch die Summe der verbleibenden Abstandsquadrate sowie durch die Korrelationskoeffizienten charakterisiert. Danach liegt der mittlere Korrelationskoeffizient aller Kurvenanpassungen ($n = 48$) bei $\bar{r} = 0.9989 \pm 0.0017$ und die Summe der Abstandsquadrate im Mittel bei $\overline{SQ} = 0.6594 \pm 0.8887$. Letztere entspricht einer Restvarianz von $\bar{V} = 2.4 \pm 3.29 \%$, wenn man die Anzahl der Meßpunkte von $n = 28$ pro Kurve berücksichtigt.

3.3.1. Modellparameter unter Normalbedingungen und deren Veränderung nach DXM-Behandlung

Die bereits bei anderen Untersuchungen an Zwergziegen erfolgreich etablierte 3-Kompartiment-Modellanalyse bot die Möglichkeit, anhand des jeweiligen Tracer-SA(t)-Verlaufes 3 Poolgrößen (Q_1 , Q_2 und Q_3), 2 Verteilungsvolumina (V_1 und V_2) und 5 interkompartimentelle Flußraten (R_{12} , R_{21} , R_{23} , R_{31} und R_{30}) eindeutig zu berechnen. Als physiologisch zuordenbar (interpretierbar) erwiesen sich mit Ausnahme von Q_3 alle Modellparameter. Der Stoffwechselpool Q_3 kann dagegen als fiktive Größe betrachtet werden, da die jeweils errechnete Zahl sogenannte - nicht weiter differenzierbare - "Glucoseäquivalente" wiedergibt.

Mit der Annahme eines identischen physikalischen Tracerverhaltens lassen sich die mit Hilfe der verschiedenen Tracer erhaltenen Modellparameter mit Ausnahme des tracerspezifischen irreversiblen Verlustes R_{30} und des chemischen Recycling R_{31} zu jeweils einem Mittelwert zusammenfassen. Die dabei auftretende tracerbedingte Variabilität ist in den meisten Fällen nicht größer als die individuelle Variabilität der Versuchstiere.

Die an den unbehandelten bzw. DXM-behandelten gefütterten Zwergziegen ermittelten 3-Kompartiment-Modellparameter sind den Tabellen 18 und 19 zu entnehmen. Danach läßt sich das Glucosestoffwechselsystem bei unbehandelten gefütterten Tieren wie folgt beschreiben (s. Tab. 18a und 18b):

Für die beiden anatomischen Kompartimente Kp_1 und Kp_2 ergibt sich im Mittel (unter Einbeziehung aller Tracerversuche und aller Tiere) ein freier Glucosepool von $Q_1 = 0.625$ bzw. $Q_2 = 0.585 \text{ mmol/kg}^{0.75}$, der ein Verteilungsvolumen beansprucht, das rd. 7.7 (V_1) bzw. 7.1 % (V_2) des Körpergewichts (KGW) ausmacht. Dem steht ein Pool an Glucoseäquivalenten von $Q_3 = 1.418 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ gegenüber. Die durch die Verwendung verschiedener Tracer verursachte Variation bei diesen Parametern liegt zwischen 5.5 und 17.9 %.

Tabelle 18a): Kinetische Parameter des Glucosestoffwechsels^a bei unbehandelten gefütterten Zwergziegen^b (n = 5):
Plasmakonzentration sowie Poolgrößen (Q_j) und Verteilungsvolumina (V_j) von Glucose

Gluc.- Tracer	n ^c	Gluc.- konz. (mmol/l)	Poolgrößen		Verteilungsvolumina		
			Q ₁	Q ₂ (mmol/kg 0.75)	Q ₃	V ₁	V ₂ V ₁ +2 (ml/kg)
[U- ¹⁴ C]	7	3.480 ±0.323	0.624 ±0.166	0.656 ±0.305	1.279 ±0.450	1.584 ±0.714	76.1 ±21.7
[6- ³ H]	3	3.514 ±0.386	0.591 ±0.183	0.493 ±0.261	1.084 ±0.335	1.395 ±0.504	79.8 ±39.6
[2- ³ H]	5	3.356 ±0.385	0.660 ±0.219	0.608 ±0.296	1.268 ±0.449	1.276 ±0.354	56.7 ±26.0
						83.1 ±30.3	77.5 ±43.1
							160.6 ±68.0

a) gemessen im Zeitraum 5 bis 11 h p.i.

b) mittleres KGW: 33.04 ± 0.090 kg (metabolisches KGW: 13.78 ± 0.164 kg^{0.75})

c) Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Versuche

Tabelle 18b): Kinetische Parameter des Glucosestoffwechsels^a bei unbehandelten
gefütterten Zwergziegen (n = 5):
Interkompartimentelle Glucoseflüsse (R_{ij})

Gluc.- Tracer	n ^b	R12	R21	R23 (mmol·h ⁻¹ ·kg ^{-0.75})	R31	R32
[U-14C]	7	4.950 ±0.983	3.726 ±0.867	1.224 ±0.135	0.427 (24.7) ^c ±0.224	0.797 (65.1) ^d ±0.195
[6-3H]	3	4.538 ±1.407	3.092 ±1.510	1.446 ±0.259	0.580 (40.1) ±0.272	0.867 (59.9) ±0.111
[2-3H]	5	4.479 ±0.850	3.129 ±0.742	1.350 ±0.243	0.368 (27.3) ±0.192	0.982 (72.7) ±0.272

a) gemessen im Zeitraum 5 bis 11 h p.i.

b) Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Versuche

c) (%) von R12; d) (%) von R23;

Bei allen tracerunabhängigen interkompartimentellen Flußraten, wie der Gesamtaustrittsrate R12 von freier Glucose aus dem Plasmapool, der Äquilibrierungsrate R21 und der Utilisierungsrate R23, liegt die tracerbedingte Variation mit Werten zwischen 5 und 11 % in einem ähnlichen Bereich. Auffallend ist, daß von der Summe aller im Plasma erfaßbaren Glucosebewegungen (R12) nur rd. 29 % auf eine zelluläre Aufnahme (R23), aber rd. 71 % auf reine extrazelluläre Äquilibrierungsvorgänge (R21) entfallen (s. Tab. 18b). Das metabolische Schicksal der in das Stoffwechselkompartiment (Kp3) aufgenommenen Tracer ist erwartungsgemäß unterschiedlich (s. Tab. 18b). So liegen die tracerspezifischen irreversiblen Verlustraten (R30), gemessen an der mittleren Gesamtutilisierungsrate (R23) von $1.340 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$ bei 59.4 % (^{14}C -R30), 64.7 % (6T-R30) und 73.2 % (2T-R30). Der jeweilige Rest unterliegt einem undifferenzierten chemischen Recycling (R31).

Das über Differenzbildung von tracerspezifischen irreversiblen Verlustraten bestimmbare Lactat/Alanin-Recycling (6T-R30 - ^{14}C -R30) bzw. "Substrat-Recycling" (2T-R30 - 6T-R30) liegt bei 0.070 bzw. $0.115 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$. Das heißt, 16.4 bzw. 26.9 % des mit Hilfe von [U- ^{14}C]-Glucose und einer 3-Kompartiment-Analyse ermittelten undifferenzierten Brutto-C-Recycling (^{14}C -R31) lassen sich spezifischen Recyclingmechanismen zuordnen.

Nach DXM-Behandlung (s. Tab. 19a und 19b) nimmt der Bestand an freier Glucose zu, und zwar gegenüber dem Kontrollzustand in Kp1 um 48.1 % auf $0.925 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ und in Kp2 um 35.8 % auf $0.795 \text{ mmol/kg}^{0.75}$. Ebenso steigt die Menge an Glucoseäquivalenten in Kp3 um 6.3 % auf $1.509 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ an. Die Zunahme der Glucosepools wird begleitet von einer mäßigen Vergrößerung (+ 5.2 %) des Verteilungsraumes V1 auf 8.1 % des KGW einerseits und einer mäßigen Abnahme (- 4.3 %) des Verteilungsraumes V2 auf 6.8 % des KGW andererseits. Dadurch ändert sich das von freier Glucose ($Q1+2 = 1.720 \text{ mmol/kg}^{0.75}$) insgesamt beanspruchte extrazelluläre Verteilungsvolumen mit einem Anteil von 14.9 % am KGW gegenüber einem von 14.8 % bei Kontrollbedingungen nicht.

Tabelle 19a): Kinetische Parameter des Glucosestoffwechsels^a bei DXM-behandel-
ten gefütterten Zwergziegen^b (n = 5):
Plasmakonzentration sowie Poolgrößen (β_1) und Verteilungsvolumina
(V_1) von Glucose

Gluc.- Tracer	n ^c	Gluc.- konz. (mmol/l)	Poolgrößen			Verteilungsvolumina	
			β_1	β_2	$\beta_1 + \beta_2$	V_1	$V_1 + V_2$
					(mmol/kg 0.75)		(ml/kg)
[U- ¹⁴ C]	6	5.018 ±0.710	0.830 ±0.149	0.605 ±0.031	1.436 ±0.124	1.474 ±0.416	70.0 ±22.2
[6- ³ H]	3	5.251 ±1.234	0.962 ±0.320	1.084 ±0.571	2.046 ±0.892	1.620 ±0.440	93.1 ±68.3
[2- ³ H]	5	4.796 ±0.531	0.983 ±0.414	0.696 ±0.099	1.679 ±0.491	1.431 ±0.460	61.7 ±17.9
							120.0 ±26.5
							174.1 ±112.3
							152.9 ±75.3

a) gemessen im Zeitraum 5 bis 11 h p.i.

b) mittleres KBW: 35.07 ± 0.080 kg (metabolisches KBW: 14.41 ± 0.151 kg^{0.75})

c) Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Versuche

Tabelle 19b1: Kinetische Parameter des Glucosestoffwechsels^a bei DXM-behandel-
ten gefütterten Zwergziegen (n = 5):
Interkompartimentelle Glucoseflüsse (R_{ij})

Gluc.- Tracer	n ^b	R12	R21	R23 (mmol·h ⁻¹ ·kg ⁻¹ ·0.75)	R31	R32
[U-14C]	6	9.722 +3.565	7.655 +2.916	2.067 (21.3) ^c +0.755	1.343 (65.0) ^d +0.668	0.724 (39.0) ^d +0.096
[6-3H]	3	5.574 +2.036	4.059 +1.800	1.515 (27.2) +0.246	0.756 (49.9) +0.324	0.760 (50.1) +0.083
[2-3H]	5	7.859 +4.468	5.874 +3.536	1.985 (25.3) +0.944	1.015 (51.1) +0.822	0.950 (46.8) +0.166

a) gemessen im Zeitraum 5 bis 11 h p.i.

b) Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Versuche

c) (%) von R12; d) (%) von R23;

Bei den DXM-behandelten Tieren ist im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Zunahme der Gesamteintrittsrate (R12) um 65.8 % auf $7.718 \text{ mmol/kg}^{0.75}$, der Äquilibrierungsrate (R21) um 76.8 % auf $5.862 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ und der Utilisierungsrate (R23) um 38.5 % auf $1.856 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ festzustellen. Auch die tracerspezifische Variation hat sich mit Werten von 26.9 % (R12), 30.7 % (R21) und 16.0 % (R23) gegenüber den unbehandelten Tieren mehr als verdoppelt.

Bei den metabolischen Flußraten ist mehr oder minder deutlich eine tracerspezifische Abnahme ($^{14}\text{C-R30}$: - 9.1 %; 6T-R30 : - 12.4 %; 2T-R30 : - 5.3 %) bzw. Zunahme ($^{14}\text{C-R31}$: + 214.6 %; 6T-R31 : + 30.3 %; 2T-R31 : + 175.5 %) zu verzeichnen. Diese Änderungen gegenüber dem Kontrollzustand drücken sich auch in einer Abnahme des jeweiligen Anteils der an der mittleren Gesamtutilisierungsrate ($\text{R23} = 1.856 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$) gemessenen tracerspezifischen irreversiblen Verlustrate aus. So beträgt der Anteil von $^{14}\text{C-R30}$ nur noch 39.0 % ($0.724 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$), der von 6T-R30 nur noch 40.9 % ($0.760 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$) und der von 2T-R30 nur noch 50.1 % ($0.930 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$).

Bei den Recyclingraten ist folgendes festzustellen: Das undifferenzierte chemische Bruttorecycling ($^{14}\text{C-R31}$) nimmt um 72.4 % auf $1.343 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$ zu. Von den differenzierbaren Recyclingraten nimmt das "nutzlose" Substrat-Recycling um + 48.2 % auf $0.170 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$ zu, das Lactat/Alanin-Recycling dagegen um - 49.4 % auf $0.035 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$ ab.

3.3.2. Modellparameter unter Hungerbedingungen und deren Veränderung nach DXM-Behandlung

Die an den unbehandelten und DXM-behandelten hungernden Zwergziegen ermittelten 3-Kompartiment-Modellparameter sind in Tabelle 20 und 21 wiedergegeben. Danach läßt sich das Glucosestoffwechsel-System bei unbehandelten hungernden Tieren wie folgt darstellen (s. Tab. 20a und 20b):

Die beiden Kompartimente Kp1 und Kp2 nehmen mit ihren mittleren Glucosepools $Q1 = 0.493$ bzw. $Q2 = 0.638 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ ein Verteilungsvolumen von 6.5 (V1) bzw. 8.4 % des KGW (V2) ein. Dem steht ein Pool an Glucoseäquivalenten von $Q3 = 1.209 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ gegenüber. Die tracerbedingte Variation liegt bei diesen Parametern* zwischen 4.6 und 21.6 % . Bei allen tracerunabhängigen* interkompartimentellen Flußraten (R12, R21 und R23) liegt die tracerbedingte Variation zwischen 8.2 und 12.3 % .

Auffallend ist auch hier, daß von der Summe aller im Plasma erfaßbaren Glucosebewegungen (R12) nur rd. 22 % auf eine zelluläre Aufnahme (R23), aber rd. 78 % auf extrazelluläre Äquilibrierungsvorgänge (R21) entfallen (s. Tab. 20b). Die Flußraten R31 und R30 zeigen erwartungsgemäß ein tracerspezifisch unterschiedliches metabolisches Schicksal (s. Tab. 20b). So liegen die tracerspezifischen irreversiblen Verlustraten (R30), bezogen auf die mittlere Gesamtutilisierungsrate (R23) von $1.054 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$, bei einem Anteil von 51.3 % (^{14}C -R30), 61.6 % (6T-R30) und 67.1 % (2T-R30). Der jeweilige Rest unterliegt einem undifferenzierten chemischen Recycling (R31). Das über Differenzbildung von tracerspezifischen irreversiblen Verlustraten bestimmbare Lactat/Alanin-Recycling (6T-R30 - ^{14}C -R30) bzw. "Substrat-Recycling" (2T-R30 - 6T-R30) liegt bei 0.108 bzw. $0.058 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$. Damit lassen sich rd. 25 bzw. rd. 18 % des mit Hilfe von [U- ^{14}C]-Glucose und einer 3-Kompartiment-Analyse ermittelten undifferenzierten Brutto-C-Recycling (^{14}C -R31) spezifischen Recyclingmechanismen zuordnen.

* Ein identisches physikalisches Tracerverhalten wird vorausgesetzt!

Tabelle 20a): Kinetische Parameter des Glucosestoffwechsels^a bei unbehandelten hungernden Zwergziegen^b (n = 5):
Plasmakonzentration sowie Poolgrößen (Q_i) und Verteilungsvolumina (V_i) von Glucose

Gluc.- Tracer	n ^c	Gluc.- konz. (mmol/l)	Poolgrößen			Verteilungsvolumina		
			Q1	Q2	Q1+2 (mmol/kg 0.75)	V1	V2	V1+2 (ml/kg)
[U-14C]	9	3.200 ±0.302	0.490 ±0.138	0.538 ±0.111	1.027 ±0.243	64.9 ±19.5	71.2 ±15.2	136.1 ±34.3
[6-3H]	6	3.235 ±0.352	0.463 ±0.144	0.654 ±0.220	1.118 ±0.344	62.1 ±22.1	87.4 ±33.2	149.5 ±53.4
[2-3H]	5	3.166 ±0.328	0.526 ±0.414	0.720 ±0.353	1.247 ±0.693	68.1 ±41.9	94.3 ±44.5	162.4 ±84.7

a) gemessen im Zeitraum 5 bis 11 h p.i.

b) mittleres KGW: 32.65 ± 0.220 kg (metabolisches KGW: 13.66 ± 0.321 kg^{0.75})

c) Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Versuche

Tabelle 20b1: Kinetische Parameter des Glucosestoffwechsels^a bei unbehandelten hungernden Zwergziegen ($n = 5$):
Interkompartimentelle Glucoseflüsse (R_{ij})

Gluc.- Tracer	n ^b	R12	R21	R23 (mmol·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	R31	R32
[U-14C]	9	4.698 ±1.348	3.726 ±1.212	(79.3) ^c ±0.281	0.973 ±0.179	(20.7) ^c ±0.118
[6- ³ H]	6	5.366 ±1.582	4.163 ±1.484	(77.6) ±0.336	0.554 ±0.280	(46.1) ±0.205
[2- ³ H]	5	4.544 ±0.715	3.558 ±0.557	(78.3) ±0.311	0.985 ±0.144	(21.7) ±0.214

a) gemessen im Zeitraum 5 bis 11 h p.i.

b) Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Versuche

c) (%) von R12; d) (%) von R23;

Vergleicht man diese "Hunger-Modellparameter" unbehandelter Tiere mit jenen unbehandelter gefütterter, so stellt man mit Ausnahme von Q2, V2 und V1+2 eine zahlenmäßige Abnahme aller anderen Parameter fest. Sie beträgt bei Q1 21.1 %, beim Gesamtpool an frei verfügbarer Glucose Q1+2 6.6 %, beim Metabolitpool Q3 14.8 % und beim intravasalen Verteilungsraum V1 15.2 %. Im Gegensatz dazu ist bei der Poolgröße Q2 und dem zugehörigen Verteilungsraum V2 eine Zunahme von 8.9 bzw. 18.2 % zu verzeichnen.

Diese Vergrößerung des Verteilungsraumes V2 gleicht die Abnahme des Verteilungsraumes V1 fast vollständig aus, so daß der gesamte extrazelluläre Verteilungsraum für Glucose nahezu unverändert bleibt (+ 0.9 %). Die Verkleinerung des intravasalen Verteilungsraumes V1 ist zudem mit dafür verantwortlich, daß der Plasmaglucosespiegel der hungernden Tiere trotz einer Poolabnahme von rd. 21 % gegenüber den gefütterten nur um 7.2 % auf 3.20 mmol/l abnimmt.

Bei einem Vergleich der gemittelten tracerspezifischen Flußraten von hungernden bzw. gefütterten unbehandelten Tieren zeigen sich auffällige Veränderungen nur bei den gemittelten Raten R21 (+ 15.1 %), R23 (- 21.4 %), den tracerspezifischen irreversiblen Verlustraten R30 (^{14}C -R30: - 32.1 %; 6T-R30: - 25.2 %; 2T-R30: - 28.0 %) und dem chemischen Bruttorecycling ^{14}C -R31 (+ 1.2 %).

Relativ betrachtet, das heißt auf die Glucosegesamteintrittsrate R21 bzw. auf die Glucoseutilisierungsrate R23 bezogen, nimmt bei hungernden Tieren das physikalische Recycling von 71 auf 78 % und das chemische Bruttorecycling ^{14}C -R31 von 35 auf 44 % zu. Damit entfallen rd. 91 % aller Glucosebewegungen R12 im Sammelkompartiment Kp1 auf Reentry- bzw. Recyclingmechanismen.

Für das über die Differenz der irreversiblen Verlustraten erfaßbare Lactat/Alanin- (6T-R30 - ^{14}C -R30) bzw. Substrat-Recycling (2T-R30 - 6T-R30) ergeben sich Werte von 0.108 bzw. $0.058 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$, die damit gegenüber den Kontrolltieren um + 54.1 % zu- bzw. um - 49.6 % abgenommen haben.

Tabelle 21a: kinetische Parameter des Glucosestoffwechsels^a bei DXM-behandel-
ten hungernden Zwergziegen^b (n = 5):
Plasmakonzentration sowie Poolgrößen (Q_i) und Verteilungsvolumina
(V_i) von Glucose

Gluc.- Tracer	n ^c	Gluc.- konz. (mmol/l)	Poolgrößen		Q ₃	Verteilungsvolumina			
			Q ₁	Q ₂ (mmol/kg 0.75)		V ₁	V ₂	V ₁₊₂	
[U- ¹⁴ C]	6	4.694 ±0.857	0.770 ±0.171	0.681 ±0.189	1.451 ±0.359	1.123 ±0.415	70.8 ±23.5	62.2 ±23.0	133.0 ±46.4
[6- ³ H]	7	4.993 ±0.852	0.774 ±0.096	1.213 ±0.393	2.006 ±0.481	4.504 ±3.928	67.8 ±19.5	110.5 ±49.4	178.3 ±68.4
[2- ³ H]	11	4.176 ±0.072	0.757 ±0.135	0.633 ±0.134	1.391 ±0.267	1.147 ±0.608	77.4 ±17.8	64.7 ±16.3	142.1 ±33.9

Tabelle 21b): Kinetische Parameter des Glucosestoffwechsels^a bei DXM-behandel-
ten hungernden Zwergziegen (n = 5):
Interkompartimentelle Glucoseflüsse (R_{ij})

Gluc.- Tracer	n ^b	R12	R21	R23 (mmol·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	R31	R30
[U-14C]	6	5.231 ±1.494	4.100 (78.4) ^c ±1.203	1.130 (21.6) ^c ±0.338	0.582 (51.4) ^d ±0.194	0.549 (48.6) ^d ±0.168
[6-3H]	3	6.240 ±2.083	4.278 (68.6) ±1.055	1.962 (31.4) ±1.031	1.385 (70.6) ±1.132	0.577 (29.4) ±0.198
[2-3H]	3	6.270 ±3.931	4.896 (78.1) ±3.160	1.375 (21.92) ±0.781	0.705 (51.2) ±0.569	0.670 (48.7) ±0.225

a) gemessen im Zeitraum 5 bis 11 h p.i.

b) Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Versuche

c) (%) von R12; d) (%) von R23;

Nach Behandlung der hungernden Tiere mit DXM (s. Tab. 21a und 21b) beträgt der mittlere Gesamtpool an freier Glucose $Q1+2 = 1.616 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ und verteilt sich auf ein Volumen von 15.1 % des KGW. Die beiden anatomischen Kompartimente sind daran mit $Q1 = 0.767 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ bzw. $V1 = 7.2 \%$ des KGW und $Q2 = 0.849 \text{ mmol/kg}^{0.75}$ bzw. $V2 = 7.9 \%$ des KGW beteiligt. Der Pool an Glucoseäquivalenten $Q3$ liegt bei $2.258 \text{ mmol/kg}^{0.75}$. Seine tracerspezifisch bedingte Variabilität ist mit 86.2 % besonders hoch, was sehr maßgeblich durch den besonders hohen $[6-^3\text{H}]\text{-Glucose-spezifischen Glucoseäquivalentepool } Q3$ bestimmt wird. Die tracerspezifische Variation der übrigen Parameter bewegt sich zwischen 1.2 und 34.3 %.

Bei den sogenannten tracerunabhängigen interkompartimentellen Flußraten ($R12$, $R21$ und $R23$) liegt die tracerbedingte Variation mit Werten von 10.0, 9.4 und 28.7 % mehr oder minder deutlich über den Vergleichswerten unbehandelter hungernder Tiere. Die Mittelwerte liegen im einzelnen bei $R12 = 5.914$; $R21 = 4.425$ und $R23 = 1.489 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-0.75}$. Damit werden 25.2 % des Bruttoumsatzes im Sammelkompartiment zellulär uti-
lisiert und 74.8 % unterliegen einem ständigen Austausch zwischen den beiden anatomischen Kompartimenten. Gemessen an der zellulären Aufnahmerate ($R23$) liegen die tracerspezifischen irreversiblen Verluste bei 36.9 % ($^{14}\text{C-R30}$), 38.8 % (6T-R30) und 45.0 % (2T-R30). Das unspezifische chemische Bruttorecycling ($^{14}\text{C-R31}$) nimmt relativ betrachtet einen Anteil von 39.0 % ein.

Das aus der Differenz bestimmter irreversibler Verlustraten errechnete Lactat/Alanin- ($6\text{T-R30} - ^{14}\text{C-R30}$) bzw. Substrat-Recycling ($2\text{T-R30} - 6\text{T-R30}$) liegt bei 0.028 bzw. 0.093 $\text{mmol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-0.75}$.

Bei einem Vergleich der Werte behandelter mit denen unbehandelter Tiere stellt man eine Zunahme des mittleren Plasma-glucosespiegels um 44.0 % von 3.20 mmol/l auf 4.61 mmol/l fest. Die Zunahme der Pools an freier Glucose und an Glucoseäquivalenten liegt bei 55.6 % ($Q1$), 33.2 % ($Q2$), 42.9 % ($Q1+2$) und 86.8 % ($Q3$). Bei den Verteilungsräumen steht der

Zunahme von V1 mit 10.7 % eine Abnahme von V2 mit 6.1 % gegenüber. Insgesamt gesehen nimmt der extrazelluläre Verteilungsraum für frei verfügbare Glucose nur unbedeutend zu (+ 1.20 %).

Bei allen interkompartimentellen Flußraten führt die DXM-Behandlung zu mehr oder minder ausgeprägten Veränderungen. So haben R12 um + 21.4 %, R21 um + 16.0 %, R23 um + 41.3 %, ^{14}C -R31 um + 34.6 %, 6T-R31 um + 149.8 %, 2T-R31 um + 153.7 % und ^{14}C -R30 um 1.5 % gegenüber den unbehandelten Tieren zugenommen. Nur die mit Hilfe von [$6\text{-}^3\text{H}$]- bzw. [$2\text{-}^3\text{H}$]-Glucose ermittelten irreversiblen Verlustraten nehmen um - 11.0 bzw. - 5.2 % ab.

Von den über die Differenzen tracerspezifischer irreversibler Verlustraten bestimmbaren spezifischen chemischen Recyclingraten liegt das Lactat/Alanin-Recycling um 73.7 % niedriger und das Substrat-Recycling um 60.1 % höher als die entsprechenden Werte der unbehandelten hungernden Tiere. Ihr Anteil am Bruttorecycling (^{14}C -R31) beträgt 4.9 bzw. 15.9 % und unterscheidet sich damit von den Ergebnissen unbehandelter Tiere um - 80.5 bzw. + 18.9 %.

Damit sind insgesamt gesehen alle DXM-induzierten Änderungen der Modellparameter bei beiden Stoffwechselzuständen in ihrer Qualität gleich, bezüglich der Quantität jedoch mehr oder minder unterschiedlich.

4. Diskussion

In den nachfolgenden Abschnitten sollen einerseits die gewählten Experimentalbedingungen (Stoffwechselzustände, Techniken) einer kritischen Beurteilung unterzogen werden. Andererseits sollen die vorliegenden DXM-induzierten qualitativen und quantitativen Auswirkungen auf den metabolischen Glucosefluß interpretiert und unter Einbeziehung bisher publizierter Erkenntnisse diskutiert werden. In diesem Zusammenhang soll auch versucht werden, die festgestellten Einflüsse auf die pankreatischen Hormone Insulin und Glucagon mit den vorliegenden Stoffwechselergebnissen in Einklang zu bringen.

Ziel insbesondere des zweiten Abschnittes ist es, nicht nur die Kenntnisse zur hyperglykämischen Wirkungsweise von Glucocorticoiden zu erweitern und eventuell zu korrigieren, sondern auch Aussagen darüber zu treffen, wie maßgeblich die Quantität und die Qualität der metabolischen DXM-Wirkung durch die Stoffwechselausgangslage beeinflußt werden kann.

4.1. Beurteilung der Experimentalbedingungen

Was die Richtigkeit und Präzision der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Tracertechniken zur in vivo-Darstellung des Glucoseumsatzes, das differenzierte metabolische Schicksal der ausgewählten Tracer und die dadurch spezifizierbaren unterschiedlichen Glucoseflüsse oder die Voraussetzungen für und den Informationsgehalt aus einer 3-Kompartiment-Modellanalyse betrifft, kann weitestgehend auf die ausführlichen Erläuterungen von STANGASSINGER (1986) verwiesen werden.

Man kann demnach davon ausgehen, daß mit Hilfe der gewählten Tracerapplikationstechnik (Einzelinjektion), der getroffenen Tracerauswahl ($[U-^{14}C]$ -, $[6-^3H]$ - und $[2-^3H]$ -D-Glucose), dem gewählten Probenentnahmezeitraum von 6 Stunden und der Entnahmefrequenz reproduzierbare, repräsentative und differenzierte Angaben zum Glucoseumsatz möglich sind, wenn - wie in

der vorliegenden Untersuchung gewährleistet - ein Stoffwechselgleichgewicht (steady state) für Glucose vorliegt. Letzteres hatte jedoch zur Folge, daß die Mechanismen der hyperglykämischen DXM-Wirkung nicht unmittelbar vom Zeitpunkt der DXM-Injektion an, sondern erst in der Phase einer neu eingetretenen Stoffwechselstabilisierung darstellbar waren. Mit anderen Worten, die hier erarbeiteten kinetischen Ergebnisse gewähren zwar einen differenzierten Einblick in die Produktions-, Verteilungs- und Utilisierungsvorgänge von Glucose im DXM-induzierten hyperglykämischen Glucoseplateau, lassen aber nur begrenzt Rückschlüsse über die initialen (0 - 5 h p.i.) Veränderungen im Glucosestoffwechsel nach DXM-Behandlung zu.

Das vorliegende 3-Kompartiment-Modell ist bei allen Versuchsansätzen anhand des zeitabhängigen SA-Verlaufes im Blut mathematisch eindeutig identifizierbar. Die statistischen Vorgabekriterien ($r > 0.999$; Residualfehler $< 5\%$) für die Anpassung einer dreifach zusammengesetzten Exponentialfunktion (s. 2.5.2.) an die SA-Meßwerte wurden in den meisten Fällen erfüllt.

Was die physiologische Gültigkeit des Modells betrifft, so liegt eine Bestätigung für die Zustände "gefüttert" und "hungernd" bereits vor (STANGASSINGER, 1986).

Die Charakterisierung der beiden für die Versuche gewählten Stoffwechselausgangslagen ("gefüttert" und "hungernd") erfolgte anhand bestimmter Metabolitkonzentrationen (Glucose, Lactat, Freie Fettsäuren, 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat) und wichtiger Stoffwechselhormonspiegel (Insulin und Glucagon) im Blut sowie der Glucosetoleranz, der Insulinansprechbarkeit und einer differenzierten Quantifizierung des metabolischen Glucoseflusses.

Was den Konzentrationsverlauf von Glucose, Lactat, Freien Fettsäuren, Ketonkörpern und Insulin bzw. die Glucosetoleranz und die Insulinantwort in der vorliegenden Untersuchung betrifft, so liegen hierfür an Zwergziegen gewonnene Vergleichswerte bereits publiziert bzw. in Form von Dissertationen vor (STANGASSINGER & PERUCHE, 1980; PERUCHE, 1981; STANGASSINGER et al., 1982; KLOE, 1983; ERTL, 1985; STANGASSINGER, 1985; BENDISCH, 1986).

Danach weist die hier vorgestellte Versuchstiergruppe keine über die dort bereits getroffenen Feststellungen hinausgehenden Besonderheiten auf. Eine Bewertung dieser zwergziegenspezifischen Ergebnisse im Vergleich mit solchen anderer Wiederkäuerspezies wurde ebenfalls in den oben genannten Arbeiten bereits vorgenommen.

Auch die in der vorliegenden Untersuchung an gefütterten und hungernden Zwergziegen ermittelten kinetischen Parameter des Glucosestoffwechsels stimmen im Mittel mit bereits bekannten Angaben (STANGASSINGER, 1986) recht gut überein. Die Tendenz, daß die eigenen Daten insbesondere bei gefütterten Tieren, bezogen auf kg oder $\text{kg}^{0.75}$ KGW, geringfügig niedriger liegen (bei einzelnen Parametern bis zu 15 %), dürfte durch die Gewichtsunterschiede der beiden Zwergziegenherden zustande gekommen sein. Es ist anzunehmen, daß die hier verwendeten Tiere bei einem mittleren KGW von 33 kg ($n = 5$) gegenüber dem von 21 kg ($n = 4$) bei Stangassinger einen wesentlich stärkeren Verfettungsgrad aufweisen. Obwohl dieser nicht quantifizierbare Fettanteil nur einen äußerst geringen Verteilungsraum für freie Glucose aufweist und ihm auch eine geringe quantitative Bedeutung im Glucosestoffwechsel zukommt, findet er beim Bezug der gemessenen Daten auf das jeweilige metabolische oder Gesamt-Körpergewicht volle Berücksichtigung.

Völlig neu - weil bisher an Zwergziegen noch nicht untersucht - sind die vorliegenden Ergebnisse zur Glucagonkonzentration im Blut von gefütterten und hungernden Tieren. In der Literatur finden sich vorwiegend Angaben von gefütterten weiblichen Schafen, die in einem Bereich von 140 - 240 ng/l liegen (z.B. BASSETT, 1972; BROCKMAN, 1980; GILL & HART, 1982). De JONG (1982) gibt den Glucagonspiegel bei gefütterten weiblichen Ziegen mit 214 ng/l an. Die im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen deutlich höheren Werte aus der Literatur legen die Vermutung nahe, daß jene Untersucher nicht nur pankreatisches sondern auch enterales Glucagon mit erfaßten und die Werte deshalb zwangsläufig höher ausfallen müssen. Dieses enterale Glucagon (MG 4500 - 65000), das sich im Radioimmunoassay wie pankreatisches Glucagon ver-

hält, wird von den A- und L-Zellen des Verdauungstraktes gebildet (ENSICK, 1983) und vorwiegend auf einen intestinalen Glucosereiz hin abgegeben (UNGER et al., 1969; BERZIN & MANNS, 1979). Über die biologische Wirksamkeit des Darmglucagons ist noch wenig bekannt. BERZIN & MANNS (1979) schreiben ihm eine Rolle bei der Ätiologie der Ketose des Rindes zu, da sie einen Antagonismus zum pankreatischen Glucagon bezüglich der Stimulation der hepatischen Gluconeogenese fanden. Die Literaturangaben über den Anteil von enteralem Glucagon am immunoreaktiv erfaßten Gesamtglucagon schwanken zwischen rd. 30 und 70 % (VALVERDE et al., 1974; WEIR et al., 1975; MÜLLER et al., 1978).

Die bei unbehandelten hungernden Zwergziegen ermittelten Werte (s. Tab. 15) lassen sich mangels vergleichbarer Daten aus der Literatur nur sehr schwer beurteilen. BASSETT (1972) fand bei Schafen 96 h nach der letzten Fütterung einen um ca. 30 % höheren Glucagonspiegel als vor der Fütterung (260 ng/l). Auch bisher unveröffentlichte Ergebnisse (STANGASSINGER & GIESECKE) aus einer anderen Untersuchung ebenfalls an einer Zwergziegenherde (n = 9) lassen einen Anstieg der Glucagonkonzentration bei kataboler Stoffwechsellage (bis zu 96 h Futterentzug mit zusätzlicher Phlorizin-induzierter Glucosurie) von der 48. h ab auf mehr als das Dreifache der Ausgangswerte (155.4 ± 59.54 ng/l) erkennen. Die metabolische Wirksamkeit des unter Hungerbedingungen zunehmenden Glucagonspiegels wird noch durch die deutliche Abnahme der Insulinkonzentration im Plasma als dem wichtigsten Glucagon-antagonisten verstärkt (s. Tab. 15).

Insgesamt gesehen kann davon ausgegangen werden, daß es mittels eines mehrtägigen Futterentzuges gelungen war, eine katabole Stoffwechsellage zu schaffen, deren Manifestationskriterien qualitativ und quantitativ denen von hochproduktiven Wiederkäuern (z.B. laktierend oder mehrlingsträchtig) sehr ähnlich sind. Als solche gelten Hypoglykämie, Hyperketonämie, Hyperlipämie (BAIRD & HEITZMAN, 1971; BERGMAN, 1973; KOSAK, 1980; STANGASSINGER et al., 1983; WASTNEY et al., 1983), ein niedriger peripherer Insulinspiegel (LOMAX et al.,

1979; HART et al., 1979; GIESECKE et al., 1983) ein angehobener Glucagonspiegel (LEFEBRE & LUYCKX, 1979; De BOER et al., 1985; HERBEIN et al., 1985), ein verminderter Insulinrespons der β -Zellen (GIESECKE et al., 1983) und eine periphere Insulinresistenz (BECK et al., 1983).

4.2. Zur hyperglykämischen Wirkung einer DXM-Behandlung bei gefütterten und hungernden Tieren

Orientiert man sich am Glucosespiegel, so lassen sich vom zeitlichen Verlauf her gesehen bei beiden Stoffwechselzuständen nach DXM-Behandlung drei Stadien unterscheiden:

- ein relativ rascher asymptotischer Anstieg auf ein neues Glucoseniveau innerhalb der ersten 4 - 5 h p.i.
- eine Stabilisierung des angehobenen Glucoseniveaus für mehrere Stunden (5 - 16 h p.i.) und
- ein vergleichsweise langsamer Abfall (25 - 40 h p.i.) auf das Ausgangsniveau.

Wie eingangs in der Diskussion angedeutet, konnten die kinetischen Messungen zum Glucoseumsatz nur während des neuen Glucoseplateaus erfolgen. Das heißt, über die anfänglichen und ausklingenden Wirkungen der DXM-Behandlung auf den metabolischen Glucosefluß können bei Berücksichtigung aller vorliegenden Ergebnisse und unter Einbeziehung bereits publizierter Erkenntnisse nur Vermutungen angestellt werden.

Die wichtigsten DXM-induzierten gemessenen Änderungen in der Glucosekinetik gefütterter und hungernder Tiere während des hyperglykämischen Glucoseplateaus sind in Tabelle 22 nochmals zusammengefaßt.

Überträgt man diese Änderungen z.B. beim Bestand an freier Glucose (G1+2) exemplarisch auf eine 30 kg schwere Zwergziege, so hat dieser während der ersten 5 h p.i. bei einem gefütterten bzw. hungernden Tier ausgehend von 15.5 bzw. 14.5 mmol um 6.5 bzw. 6.2 mmol zugenommen.

Tabelle 22: Änderung der kinetischen Modellparameter durch DXM-Behandlung
(- bzw. +) bei gefütterten und hungernden Zwergziegen

Parameter	gefüttert		hungernd	
	-	+ Änderung	-	+ Änderung
Plasmagluc.	3.450	+ 45.6	3.200	+ 44.0
Poolgrößen				
Q1	0.625	+ 48.0	0.493	+ 55.6
Q2	0.585	+ 35.9	0.638	+ 33.1
Q1+2	1.210	+ 42.1	1.131	+ 42.9
Q3	1.418	+ 6.3	1.209	+ 86.8
Verteilungsvolumina				
V1	76.7	+ 5.2	65.0	+ 10.8
V2	71.3	- 4.2	84.3	- 6.0
V1+2	148.0	+ 0.7	149.3	+ 1.2
Flugraten				
R12	4.656	+ 65.8	4.869	+ 21.5
R21	3.316	+ 76.8	3.816	+ 16.0
R23	1.340	+ 38.5	1.054	+ 41.3
R31a	0.427	+ 214.5	0.432	+ 34.7
R30a	0.797	- 9.2	0.541	+ 1.5
R30b	0.867	- 12.3	0.649	- 11.1
Recycling				
Lct/Ala	0.070	- 49.4	0.108	- 73.7
Substrat	0.115	+ 48.2	0.058	+ 60.1

a) errechnet über [U-¹⁴C]-D-Glucose

b) errechnet über [6-³H]-D-Glucose

Bemerkenswert ist, daß infolge der höheren Glucoseverfügbarkeit alle interkompartimentellen Flußraten mit Ausnahme des irreversiblen Verlustes (^{14}C -R30) ebenfalls deutlich angehoben wurden. Letzterer nimmt bei gefütterten Tieren absolut gesehen um $0.073 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$ ab, bei hungernden Tieren bleibt er gleich.

Sucht man nach Ursachen für diese Steigerung der Glucoseverfügbarkeit, so kommen prinzipiell drei Mechanismen (getrennt oder zusammen wirkend) dafür in Frage:

- eine Glykogenolyse,
- eine Steigerung der Gluconeogenese und/oder
- eine Hemmung des metabolischen Glucoseverbrauches.

Legt man bestimmte Annahmen zugrunde (30 kg-Zwergziege; Lebergewicht = 1.5 % KBW; Glykogengehalt gefüttert = 5 % bzw. hungernd = 1 %), so könnten über die Glykogenolyse maximal 125.1^* bzw. 25.0 mmol^* Glucose (gefüttert bzw. hungernd) mobilisiert werden. Diese Glucosemengen könnten in jedem Fall die vorliegenden Poolzunahmen bei weitem abdecken. Dagegen spricht jedoch, daß Glucocorticoide über eine Aktivierung der Glykogensynthetase (De WULF et al., 1970) eher die Gluconeogenese als die Glykogenolyse fördern.

Für eine Steigerung der Gluconeogenese durch DXM sprechen bestimmte Literaturbefunde über Aktivitätssteigerungen von gluconeogenesespezifischen Leberenzymen (EXTON, 1972; BAXTER, 1976) bzw. über eine vermehrte Aufnahme von Aminosäuren in die Leber (REILLY & BLACK, 1973). Dies erscheint jedoch ebenfalls unwahrscheinlich, zumindest für gefütterte Tiere, weil dann in der initialen und anschließenden, mittleren Wirkungsphase von DXM zwei unterschiedliche und sich ablösende Wirkungsmechanismen am Zustandekommen bzw. an der Aufrechterhaltung des Glucoseplateaus beteiligt sein müßten. Die vorliegenden während des Glucoseplateaus gewonnenen Meßergebnisse zeigen nämlich sowohl eine deutlich erniedrigte (- 9.2 %) Neusyntheserate von Glucose (ist gleichzusetzen

*) Aus 1 g Leberglykogen entstehen 5.6 mmol Glucose.

mit dem $[U-^{14}C]$ -Glucose-spezifischen irreveriblen Verlust) wie auch eine stark erniedrigte ($\sim 12.3\%$) Gluconeogeneserate über Oxalacetat (ist gleichzusetzen mit dem $[6-^3H]$ -Glucose-spezifischen irreveriblen Verlust).

Viel wahrscheinlicher ist, daß bei DXM-behandelten gefütterten Tieren die im Plateaubereich um $0.073 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$ erniedrigte metabolische Verlustrate bereits von Beginn an in einer ähnlichen Größenordnung vorlag, und zwar bei einer noch weitgehend unveränderten Gluconeogeneserate. Eine schematische Darstellung der DXM-induzierten Abläufe im Glucosestoffwechsel gibt Abbildung 17 wieder. Legt man nun für die ersten fünf Wirkungsstunden von DXM die oben genannte reduzierte Glucoseutilisierung zugrunde, so hätte sich während dieses Zeitraumes durch den veränderten metabolischen Glucoseverbrauch mit rd. 4.7 mmol tatsächlich annähernd die Glucosemenge anhäufen können, die als Poolzunahme bei einer 30 kg -Ziege zu verzeichnen war.

Überraschend ist nur, daß gerade während der im Glucoseplateaubereich gemessenen Reduzierung des irreversiblen Verlustes von Glucose das Niveau des glucosekatabolen Hormons Insulin durchschnittlich um rd. 48% über dem der unbehandelten Tiere lag (21.8 mU/l). Erklärbar wäre dieser Befund einer Hyperinsulinämie bei gleichzeitig reduzierter Glucoseutilisierung nur mit Hilfe der Existenz einer Insulinresistenz der Zielgewebe. Der in der vorliegenden Untersuchung angewandte intravenöse Glucosetoleranztest konnte eine derartige Veränderung jedoch nicht eindeutig erfassen. Vor allem auch deshalb nicht, weil offensichtlich gleichzeitig eine DXM-bedingte Beeinträchtigung der β -Zellempfindlichkeit für Glucose (s. Tab. 14 a,b) stattfindet. In verschiedenen Studien konnte aber sowohl der inhibitorische Effekt auf die β -Zellen (KALHAN & ADAM, 1975; BILLANDEL & SUTTER, 1979; BARSEGHIAN & LEVINE, 1980; LONGANO & FLETCHER, 1983), als auch die periphere Insulinresistenz (BASSETT & WALLACE, 1967; OLEFSKY, 1975; SHAMOON et al., 1980; WAJCHENBERG et al., 1984) tatsächlich als DXM-typische Wirkungen demonstriert werden.

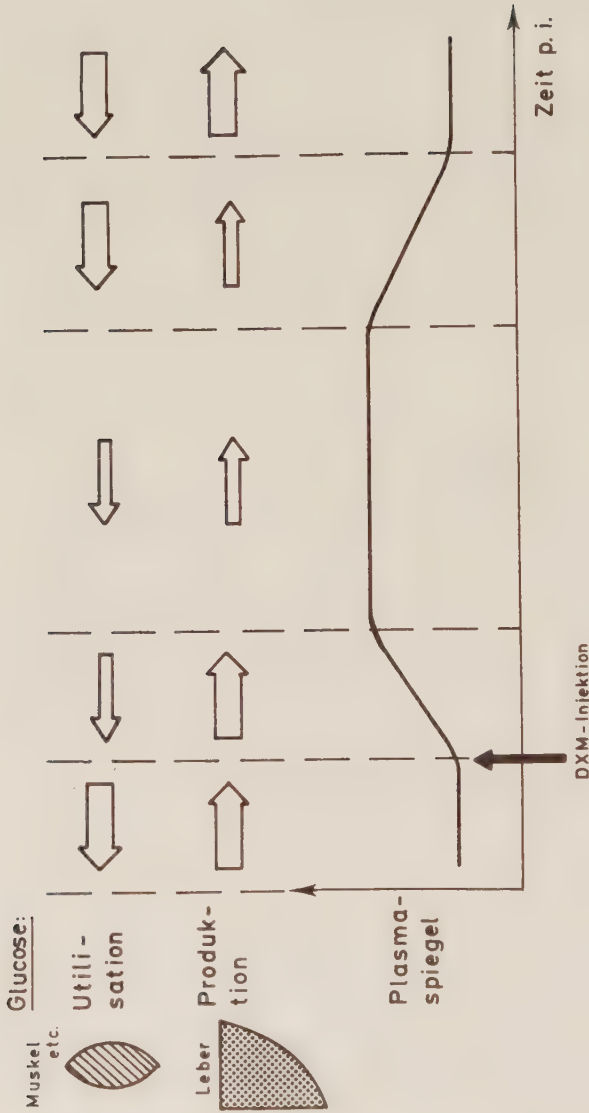


Abbildung 17: Schematische Darstellung DXM-induzierter Veränderungen im Glucosestoffwechsel gefütterter Zwergziegen
(Die Stärke der Pfeile symbolisiert das unterschiedliche Ausmaß der Vorgänge.)

Überträgt man die in der Glucoseplateauphase gemessene reduzierte Glucoseutilisierung auf die initiale Glucoseanstiegsphase, dann müßte in diesem Zeitraum allmählich auch eine Abnahme der Glucoseproduktionsrate stattgefunden haben, damit sich von der 5. h p.i. an ein Plateau (Homeostase) entwickeln konnte, und zwar auf ein der verminderten Glucoseutilisierung entsprechendes Maß.

Das Zustandekommen einer derartigen Glucoseproduktion könnte man sich wie folgt vorstellen:

Die zunehmende Glucoseverfügbarkeit müßte ähnlich wie bei exogener Glucosezufuhr zu einer Verminderung der hepatischen Glucoseabgabe geführt haben, und zwar nicht wie bisher meist vermutet (s. z.B. THOMPSON et al., 1978; PRIOR & CHRISTENSON, 1978; CHAIYABUTR et al., 1983) über eine Hemmung der endogenen Glucoseproduktion, sondern, wie von STANGASSINGER & GIESECKE (1986) ausgeführt, über einen verstärkten Abzug von Glucose-6-Phosphat in das Leberglykogen. Diese Umorientierung des gluconeogenetischen Glucoseflusses in der Leber in Richtung Glykogenese durch eine glucose- bzw. DXM-induzierte Aktivierung der Glykogensynthetase (HERS, 1976), würde zu einer Verminderung der hepatischen Glucoseabgabe bei gleichzeitiger Förderung der Nettoaufnahme von Glucose in die Leber führen ("pull mechanism", HERS, 1976). Letzterer Vorgang würde schließlich auch die gemessene Zunahme des hepatischen Substratzyklus (+ 48.2 %) zwischen Glucose und Glucose-6-Phosphat bei DXM-behandelten Tieren (s. Tab. 22) erklären helfen. Außerdem würde eine verminderte hepatische Glucoseabgabe mit der vorliegenden Reduzierung des Lactat/Alanin-Recycling (gluconeogenetischer Abzug von C₃-Metaboliten ins Leberglykogen; s. SHIKAMA & UI, 1978; KATZ et al., 1986) in Einklang stehen.

Die Abnahme der Glucoseverfügbarkeit am 2. Beobachtungstag (s. Abb. 7) durch eine allmähliche Aufhebung der hemmenden Wirkung von DXM auf die Glucoseutilisierung würde schließlich wieder zu einer Normalisierung der hepatischen Glucoseabgabe führen. Der Befund, daß der Konzentrationsverlauf der oxidativen Ersatzsubstrate (Freie Fettsäuren bzw. 3-Hydroxybutyrat) im Blut am 2. Beobachtungstag mehr oder min-

der deutlich abflacht (s. Abb. 8), könnte als Hinweis auf die sich wieder normalisierende Glucoseutilisierung verstanden werden.

Was den genauen Mechanismus (z.B. Rezeptor- und/oder post-Rezeptor-Effekt) der DXM-induzierten Insulinresistenz und der dadurch bedingten Abnahme des irreversiblen Glucoseverlustes bei gefütterten Tieren betrifft, so lassen die vorliegenden Daten darüber keine konkreten Aussagen zu. Eine Beeinträchtigung der zellulären Aufnahme von Glucose als Ursache, wie z.B. von BASSETT & WALLACE (1967), HARTMAN & KRONFELD (1973) oder OLEFSKY (1975) vermutet, läßt sich jedoch angesichts der mit Hilfe des 3-Kompartiment-Modells ermittelten absoluten Steigerung (+ 38.5 %) der zellulären Aufnahme R23 (s. Tab. 22) weitgehend ausschließen. Nur beim Vergleich des relativen Anteils der zellulären Aufnahme R23 und der Redistributionsrate R21 an der Summe aller im Plasma erfapbaren "Glucosebewegungen" R12 fallen deutliche Abnahmen von R23 bei den behandelten Tieren auf (s. Tab. 22).

Hungernde Tiere bedürfen hinsichtlich der DXM-Wirkung auf den Glucosestoffwechsel einer gesonderten Betrachtung. Denn die vorliegenden Versuchsergebnisse zeigen nach Behandlung zwar eine deutliche Poolzunahme (+ 42.9 %), aber keine weitere Reduzierung der gegenüber den gefütterten Tieren bereits stark erniedrigten Glucoseutilisierungsrate. Die im Zeitraum 5 - 11 h p.i. ermittelten Daten (s. Tab. 22) zeigen vielmehr einen weitgehend unbeeinflussten irreversiblen Verlust (tendenziell deutet sich sogar eine geringe Zunahme an: + 1.5 %). Berücksichtigt man, daß die Carboxylierung von Pyruvat durch langkettige Fettsäuren stark stimuliert wird (SÖLING & KLEI-NEKE konnten dies 1976 in der Rattenleber erstmalig zeigen) und daß in der Rinderleber die Aktivität der Pyruvat-Carboxylase bei Zuständen mit hoher FFS-Mobilisierung (wie z.B. Laktation, Ketose oder Hungerzustand) ebenfalls deutlich erhöht ist (BALLARD et al., 1969), so bedeutet dies für die hungern- den Zwergziegen, daß eine erhöhte metabolische "Bereitschaft"

zur Gluconeogenese über Oxalacetat vorliegen muß. Eine Bestätigung erfährt diese Annahme dadurch, daß bei hungernden Tieren die Rate des Lactat/Alanin-Recycling deutlich über derjenigen von gefütterten liegt (s. Tab. 22). Die Abnahme des Substrat-Recycling bei hungernden Tieren läßt sich zudem dahingehend deuten, daß die Leber fast keine Nettoaufnahme von Glucose mehr zuläßt, sondern vorwiegend auf eine Nettoabgabe eingestellt ist. Berücksichtigt man weiterhin, daß bei hungernden Zwergziegen neben einer Verminderung der glucocorticotestimulierten Insulinsekretion auch eine deutliche Insulinresistenz als charakteristisch gilt (STANGASSINGER, 1985), so erscheint es naheliegend, daß eine Glucocorticoidbehandlung - wenn überhaupt - nur noch in stark begrenztem Umfang zu einer zusätzlichen Einschränkung der Glucoseutilisierung führen kann. Die nur mäßige Verschlechterung der Glucosetoleranz bei DXM-behandelten hungernden Tieren (s. Tab. 17a) unterstützt diese Annahme. Eine initiale und vorübergehende Steigerung der Glucoseproduktion bei weitgehend gleich niedrig bleibender peripherer Utilisierungsrate erscheint deshalb als Ursache der Zunahme des Glucosepools wahrscheinlicher. Die erhöhte Aktivität der Pyruvat-Carboxylase der Leber (s.o.) und eine glucocorticoidinduzierte Verstärkung der ebenfalls bei hungernden Tieren bereits gesteigerten Proteinmobilisierung (= Aminosäurenfreisetzung) würde sich mit dieser Vorstellung decken. Die Ursache für eine allmähliche Wiederabnahme dieser zunächst gesteigerten Glucoseproduktion auf weitgehend normale hungertypische Werte als Voraussetzung für die Ausbildung der ab der 5. h p.i. beobachteten Glucosehomeostase könnte ähnlich wie bei den behandelten gefütterten Tieren (s.o.) über einen Abzug des intrahepatisch vermehrt aus Aminosäuren neu synthetisierten Glucose-6-Phosphates in Glykogen erfolgt sein. Die Abnahme des Lactat/Alanin-Recycling und die gleichzeitige Zunahme des Substrat-Recycling bei den hyperglykämischen hungernden Tieren (s. Tab. 22) würden damit in Einklang stehen. Setzt man bei hungernden Tieren eine massive Glykogenepletion voraus, und nimmt zudem an, daß eine stärkere Repletion speziell aus gluconeogenetisch gebildetem Glucose-6-Phosphat erfolgt als

bei gefütterten, dann erscheint auch die gegenüber gefütterten Tieren stärkere DXM-induzierte Abnahme des Lactat/Alanin-Recycling bei hungernden Tieren verständlich (s. Tab. 22).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß von STANGASSINGER (1986) während einer mehrstündigen exogenen intravenösen Glucosebelastung bei hungernden Zwergziegen ebenfalls eine stärkere Reprimierung der hepatischen Glucoseabgabe und des Lactat/Alanin-Recycling gemessen wurden als bei gefütterten. Die Abnahme des hyperglykämischen Glucoseplateaus auf hunger-typische Werte bzw. sogar darunter am Anfang des 2. Beobachtungstages (s. Abb. 9) dürfte in dieser Umorientierung des intrahepatischen Glucoseflusses mit der Konsequenz einer Verminderung der Glucosenettoabgabe, aber auch in einer allmählichen Zunahme des metabolischen Glucoseverlustes durch die gesteigerte Glucoseverfügbarkeit begründet sein.

Eine schematisierte Zusammenfassung der oben entwickelten Vorstellungen über die DXM-induzierten Auswirkungen auf den Glucosestoffwechsel hungernder Wiederkäuer ist in Abbildung 18 wiedergegeben.

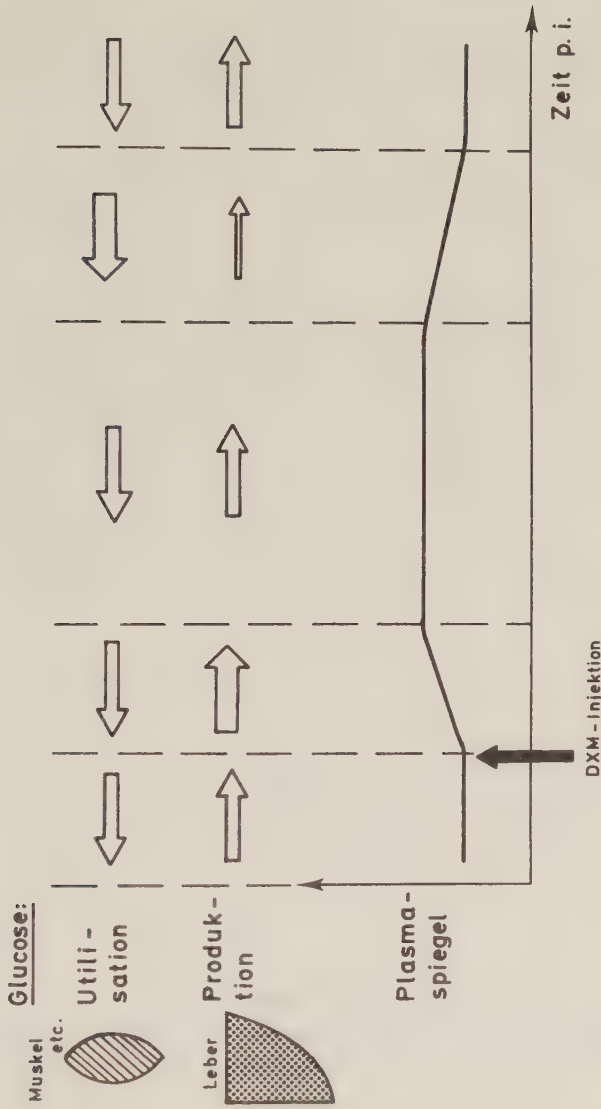


Abbildung 18: Schematische Darstellung DXM-induzierter Veränderungen im Glucosestoffwechsel mind. 74 h hungernder Zwergziegen
(Die Stärke der Pfeile symbolisiert das unterschiedliche Ausmaß der Vorgänge.)

4.3. Schlußfolgerungen

Insgesamt gesehen lassen die vorliegenden Versuchsergebnisse den Schluß zu, daß bei einer Dexamethasonbehandlung die Ausgangsstoffwechsellaage weniger zu quantitativ als vielmehr zu qualitativ unterschiedlichen Auswirkungen im Glucosestoffwechsel führt. Damit steht auch eine Erklärungsmöglichkeit für die sich in der Literatur (s. 1.4.) abzeichnende Kontroverse bezüglich der Glucocorticoidwirkung im Glucosestoffwechsel zur Verfügung.

Im einzelnen dürfte bei allen (vorwiegend produktiven) Stoffwechselzuständen, die bereits von sich aus mit einer Insulinresistenz (s. z.B. BECK et al., 1983) und folglich mit einer Verminderung der Glucoseutilisierung einhergehen, eine Behandlung mit Glucocorticoiden zu einer hauptsächlich gluconeogenetisch induzierten Hyperglykämie führen. Die übliche Praxis, z.B. bei an Ketose erkrankten Tieren zusätzlich zur Glucocorticoidbehandlung auch Glucosevorstufen intravenös zu verabreichen (s. z.B. ROSENBERGER, 1978), hat demnach durchaus ihre Berechtigung, weil sich beide Maßnahmen ergänzen.

Bei Tieren mit weitgehend normaler Stoffwechsellaage -- hier ist eine Glucocorticoidtherapie vorwiegend an nicht-metabolische Indikationen geknüpft (s. Tab. 1) -- ist für eine vergleichbare Begleittherapie mit Glucosevorstufen keine Notwendigkeit gegeben. Zu beachten ist nur, daß am 1. Beobachtungstag eine raschere Anflutung von Freien Fettsäuren im Plasma und eine Anhebung des 3-Hydroxybutyrat-Niveaus auftreten können, die nichts mit einer Verschlechterung der allgemeinen Stoffwechsellaage zu tun haben müssen. Eine mögliche Gefährdung des Organismus durch eine metabolische Unterversorgung mit Glucose aufgrund der eingeschränkten Glucoseutilisierung ist nicht zu befürchten, da der essentielle metabolische Glucosebedarf für Wiederkäuer bei einer Rate von rd. $0.2 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.75}$ liegt, wie die Untersuchung von STANGASSINGER (1986) gezeigt hat.

5. Zusammenfassung

An Afrikanischen Zwergziegen wurden die Veränderungen des Glucosestoffwechsels nach einer einmaligen Behandlung mit einem Langzeit-Dexamethason-Präparat (Devan^R, Hoechst; Frankfurt; - im folgenden DXM abgekürzt - Dosis: 0.25 mg/kg KGW) bei zwei verschiedenen Stoffwechselausgangslagen (F: gefüttert; H: 69 bis 109 h hungernd) untersucht. Gemessen wurden im einzelnen die tageszeitlichen Konzentrationsverläufe der Metabolite Glucose, Lactat, Freie Fettsäuren, 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat sowie der Hormone Insulin und Glucagon im Blutplasma. 5 Stunden nach DXM-Injektion wurde ein intravenöser Glucosetoleranztest durchgeführt (1.0 g Glucose/kg^{0.75} KGW). Durch eine computergestützte 3-Kompartiment-Mo- dellanalyse des zeitlichen Verlaufes der spezifischen Radio- aktivitätsdaten einer einmaligen intravenösen Applikation der Tracer [U-¹⁴C]-, [6-³H]- und [2-³H]-D-Glucose ebenfalls 5 Stunden nach der DXM-Injektion konnten schließlich noch quantitative und qualitative Einblicke in metabolische Glu- coseflüsse gewonnen werden.

Die wichtigsten DXM-induzierten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1) längeranhaltende Hyperglykämie und Hyperinsulinämie, Er- niedrigung der Plasmakonzentration an Freien Fettsäuren bei beiden Stoffwechselzuständen; Hypoketonämie im Stoff- wechselzustand "hungernd"; Abfall (F: rd. 10 % pro h) bzw. Anstieg (H: rd. 35 % pro h) der Glucagonkonzentra- tion im Blutplasma
- 2) Verlängerung der Glucose-Elimination (F: + 90.9 %; H: + 16.3 %) und Abnahme der Insulinreaktion (F: - 30.1 %; H: - 36.6 %) beim intravenösen Glucosetoleranztest.

- 3) Während der DXM-induzierten Hyperglykämie nahm der Pool an freier Glucose zu (F: + 42.1 %; H: + 42.9 %)
- 4) Die Flußraten von Glucose nahmen während der DXM-induzierten Hyperglykämie ebenfalls zu:
Bruttoeintrittsrates (F: + 65.8 %; H: + 21.5 %), Äquilibriumierungsrates (F: + 76.8 %; H: + 16.0 %), Utilisierungsrates (F: 38.5 %; H: + 41.3 %), Brutto-C-Recycling (F: + 214.5 %; H: + 34.7 %) und Substrat-Recycling (Glucose $\longleftrightarrow$ Glucose-6-Phosphat; F: + 48.2 %; H: + 60.1 %)

Das Wirkungsprinzip der Glucocorticoide liegt je nach Stoffwechselausgangslage in einer Steigerung der Gluconeogenese bzw. einer Einschränkung der Glucoseutilisation.

Summary

Investigations by tracerkinetics of glucocorticoid action on glucose metabolism in pygmy goats

In the present study the changes in glucose metabolism were investigated in African pygmy goats after a single injection of a long-acting dexamethasone preparation (Devan^R, Hoechst; Frankfurt; in the following text abbreviated: DXM; dose: 0.25 mg/kg body weight) at two different metabolic stages (fed or fasted for 69 to 109 hours). In detail, the daily course of concentration of glucose, lactate, volatile fatty acids, 3-hydroxybutyrate and acetoacetate as well as insulin and glucagon was measured in plasma. An intravenous glucose tolerance test (1.0 g glucose/kg^{0.75} body weight) was performed 5 hours after the injection of DXM. In order to study quantitative and qualitative aspects of glucose kinetics a three-compartment-model was fitted to the time course of specific radioactivity after a single injection of various isotopes (5 hours after DXM injection). [U-¹⁴C]-, [6-³H]- and [2-³H]-D-glucose were used as tracers.

DXM induces the following results:

- 1) long-acting hyperglycemia and hyperinsulinemia, decrease of plasma concentration of free fatty acids at both metabolic stages; hypoketonemia in fasted animals; decrease (about 10 % per hour) of glucagon concentration in fed animals versus increase (about 35 % per hour) in fasted animals;
- 2) in the intravenous glucose tolerance test: prolongation of glucose elimination (fed + 90.9 %; fasted + 16.3 %) and decrease of insulin response (fed - 30.1 %; fasted - 36.6 %)

- 3) During DXM induced hyperglycemia an increase in the pool of free glucose was recorded (fed + 42.1 %; fasted + 42.9 %).
- 4) Entry rate (fed + 65.8 %; fasted + 21.5 %), equilibration rate (fed + 76.8 %; fasted + 16.0 %), utilisation rate (fed + 38.5 %; fasted + 41.3 %), brutto-C-recycling (fed + 214.5%; fasted + 34.7 %) and substrate recycling (glucose $\longleftrightarrow$ glucose-6-phosphate) of glucose (fed + 48.2 %; fasted + 60.1 %) also increased during DXM induced hyperglycemia.

Depending on metabolic state glucocorticoids either increase gluconeogenesis or decrease glucose utilization.

6. Literaturverzeichnis

- ALTSZULER, N., R. STEELE, J.S. WALL & R.C. De BODD (1957)
Effects of adrenocortical steroids on carbohydrate metabolism in hypophysectomized dogs.
Am. J. Physiol. 191, 29 - 35
- ANNISON, E.F. (1960)
Plasma non-esterified fatty acids in sheep.
Austr. J. agric. Res. 11, 58 - 64
- BADER, H. (1985)
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Edition Medizin, VCH; Weinheim
- BAIRD, G.D. & R.J. HEITZMAN (1970)
Gluconeogenesis in the cow: the effects of a glucocorticoid on hepatic intermediary metabolism.
Biochem. J. 116, 865 - 872
- BAIRD, G.D. & R.J. HEITZMAN (1971)
Mode of action of a glucocorticoid on bovine intermediary metabolism: possible role in controlling hepatic ketogenesis.
Biochem. Biophys. Acta 252, 184 - 198
- BALLARD, F.J., R.W. HANSON & D.S. KRONFELD (1969)
Gluconeogenesis and lipolysis in tissue from ruminant and nonruminant animals.
Fed. Proc. 28, 218 - 223
- BARSEGHIAN, C. & R. LEVINE (1980)
Effect of insulin and glucagon secretion by the perfused rat pancreas.
Endocrinology 106, 547 - 552
- BASSETT, J.M. (1968)
The relation of fat and protein catabolic action of cortisol to glucose homeostasis in fasting sheep.
Metabolism 17/7, 644 - 652
- BASSETT, J.M. (1972)
Plasma glucagon concentrations in sheep: their regulation and relation to concentrations of insulin and growth hormone.
Aust. J. Biol. Sci. 25, 1277 - 1287
- BASSETT, J.M., S.C. MILLS & R.L. REID (1966)
The influence of cortisol on glucose utilisation in sheep.
Metabolism 15/10, 922 - 932
- BASSETT, J.M. & A.L.C. WALLACE (1967)
Influence of cortisol on plasma insulin in the sheep.
Diabetes 16/8, 566 - 571

- BAXTER, J.D. (1976)
Glucocorticoid hormone action.
Pharmac. Ther. Vol. 2, 605 - 659
- BAXTER, J.D. & G.G. ROUSSEAU (1979)
Glucocorticoid hormone action: an overview. pp 1 - 24
In: Baxter, J.D. & G.G. Rousseau (eds.): Glucocorticoid hormone action. Monographs on Endocrinology.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- BAXTER, J.D. & G.M. TOMKINS (1971)
Specific cytoplasmatic glucocorticoid hormone receptors.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68, 936 - 946
- BECK, U.; M. STANGASSINGER, D. GIESECKE & J. MEYER (1983)
The testing of insulin receptor activity in ruminants.
pp 175 - 178
In: Larsson, M. (ed.): Proc. V. Int. Conf. on Prod. Disease in Farm Animals; Uppsala, Schweden
- BENDISCH, K. (1986)
Energiemetabolite im Blutplasma von Zwergziegen unter verschiedenen katabolen Stoffwechselbedingungen.
Diss. med. vet., München
- BERGMAN, E.N. (1973)
Glucose metabolism in ruminants as related to hypoglycemia and ketosis.
The Cornell Veterinarian 63, 341 - 382
- BERGMAN, E.N. (1983)
Glucose. pp 173 - 196
In: Riis, P.M. (ed.): Dynamic biochemistry of animal production.
World Animal Science, A3; Elsevier, Amsterdam
- BERZINS, R. & J.G. MANNS (1979)
How concentrate feeding affects glucoregulatory hormones in ruminants: implications in bovine ketosis.
J. Dairy Sci. 62, 1739 - 1745
- BILLAUEDEL, B. & B. SUTTER (1979)
Direkt effect of corticosterone upon insulin secretion by three different techniques.
Horm. Metab. Res. 11, 555 - 560
- BOTTOMS, G.D., O.F. ROESEL, F.D. RAUSCH & E.L. AKINS (1972)
Circadian variation in plasma cortisol and corticosterone in pigs and mares.
Am. J. Vet. Res. 33/4, 785 - 790
- BRITTON, S.W. & H. SILVETTE (1931)
Some effects of corticoadrenal extract and other substances on adrenalectomized animals.
Am. J. Physiol. 99, 15 - 32

- BROCKMAN, R.P. (1980)
Rates of removal of exogenous and endogenous glucagon from the plasma of sheep in vivo.
Aust. J. biol. Sci. 33, 531 - 537
- BROCKMAN, R.P. (1986)
Pancreatic and adrenal hormonal regulation of metabolism.
In: Milligan, L.P., W.L. Grovum & A. Dobson (eds.): Control of digestion and metabolism in ruminants. Proceedings of the Sixth International Symposium on Ruminant Physiology held at Banff, Canada, 1986 by Prentice Hall; A Reston Book
- CAHILL, G.F. jr. (1971)
Action of adrenal cortical steroids upon carbohydrate metabolism.
In: Christy, N.P. (ed.): The human adrenal cortex. P.B. Hoeber and Co.; New York
- CHAIYABUTR, N., A. FAULKNER & M. PEAKER (1983)
Effects of exogenous glucose on glucose metabolism in the lactating goat in vivo.
Br. J. Nutr. 49, 159 - 165
- De BOER, A., A. TRENKLE & J.W. YOUNG (1985)
Glucagon, insulin, growth hormone, and some blood metabolites during energy restriction ketonemia of lactating cows.
J. Dairy Sci. 68, 326 - 337
- De FREMERY, P., E. LAQUEUR, T. REICHSTEIN, R.W. SPANNHOFF & I.E. UYLDERT (1937)
Corticosterone, a crystallized compound with the biological activity of the adrenal cortical hormone.
Nature 139, 26
- De JONG, A. (1982)
Patterns of plasma concentrations of insulin and glucagon after intravascular and intraruminal administration of volatile fatty acids in the goat.
J. Endocr. 92, 357 - 370
- De WULF, H., W. STALMANS & H.G. HERS (1970)
The effect of glucose and of a treatment by glucocorticoids on the activation in vitro of liver glycogen synthetase.
Eur. J. Biochem. 15, 1 - 8
- DOLE, V.P. (1956)
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest. 35, 150 - 154

- DUNN, A., M. CHENOWETH & K. BREVER (1978)
Use of ^3H and ^{14}C doubly labeled glucose and amino acids in the study of hormonal regulation of gluconeogenesis in rats.
Fed. Proc. 36, 245 - 252
- DUNN, A., M. CHENOWETH & L.D. SCHAEFFER (1967)
Estimation of glucose turnover and the cori cycle using glucose-6-t- ^{14}C .
Biochemistry 6, 6 - 11
- EMMANUEL, B., M. STANGASSINGER & D. GIESECKE (1979)
Specific methods for the determination of radioactivity in D-(-)-3-hydroxybutyrate in blood plasma.
Ann. Clin. Biochem. 16, 155 - 160
- ENSICK, J.W. (1983)
Immunoassays for glucagon. pp 203 - 221
In: Lefebvre, P.J. (ed.): Glucagon
Springer-Verlag, New York-Tokyo
- ERTL, A. (1985)
Untersuchungen über den Plasma-Insulinspiegel und über Insulin-Rezeptoren der Erythrozyten bei Holstein-Friesian-Kühen.
Diss. med. vet., München
- EXTON, J.H. (1972)
Gluconeogenesis.
Metabolism 21, 945 - 990
- EXTON, J.H., T.B. MILLER, S.C.jr. HARPER & C.R. PARK (1976)
Carbohydrate metabolism in perfused livers of adrenalectomized and steroid-replaced rats.
Am. J. Physiol. 230, 163 - 170
- EXTON, J.H. & C.R. PARK (1969)
Control of gluconeogenesis in liver. III. Effects of L-lactat, pyruvate, fructose, glucagon, epinephrine and adenosine-3,5-monophosphate on gluconeogenic intermediates in the perfused rat liver.
J. Biol. Chem. 244, 1424 - 1433
- FAIN, J.N. & M.P. CZECH (1974)
Glucocorticoid effect on lipid mobilization and adipose tissue metabolism. pp. 169 - 178
In: Blaschko, H., G. Sayers & A.D. Smith (eds.):
Handbook of Physiology, vol. 4; Baltimore Md. Waverly
- FAUCI, A.S., D.C. DALE & J.E. BALOW (1976)
Glucocorticosteroid therapy: mechanism of actions and clinical considerations.
Ann. Intern. Med. 84, 304 - 315

- FRICKE, U. (1983)
Glucocorticoide - Pharmakologie und therapeutische Anwendung.
Deutsche Apotheker Zeitung 123/46, 2255 - 2263
- FULKERSON, W.J. & B.Y. TANG (1979)
Ultradian and circadian rhythms in the plasma concentration of cortisol in sheep.
J. Endocrinol. 81, 135 - 141
- FULKERSON, W.J., G.J. SAWYER & C.B. GOW (1980)
Investigation of ultradian and circadian rhythms in the concentration of cortisol and prolactin in the plasma of dairy cattle.
Aust. J. Biol. Sci. 33, 557 - 561
- GANS, J.H. (1975)
Effect of triamcinolone and of desoxycorticosterone on renal function in sheep.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 150, 244 - 248
- GIESECKE, D., J. MEYER & W. VEITINGER (1983)
Plasma insulin level and insulin response in high-yielding dairy cows at the onset of lactation. pp 170 - 174
In: Larsson, M. (ed.): Proc. V. Int. Conf. on Prod. Disease in Farm Animals; Uppsala, Schweden
- GILL, R.D. & I.C. HART (1982)
Hepatic receptors for insulin and glucagon in relation to plasma hormones and metabolites in pregnant and unmated ewes.
J. Endocr. 93, 231 - 238
- GLADTKE, E. & H.M. von HATTINGBERG (1977)
Pharmakokinetik: Eine Einführung.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- GREENE, C.E. (1980)
Glucocorticoids: their use and misuse in veterinary practice.
Veterinary Medicine and Small Animal Clinician 75/12, 1821 - 1831
- GUILLEMIN, R., W.E. DEAR & R.A. LIEBELT (1959)
Nychthemeral variations in plasma free corticosteroid levels of the rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101, 394 - 395
- GUTMANN, I. & A.W. WAHLEFELD (1974)
L-(+)-Lactat: Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD. S. 1510 - 1514
In: Bergmeyer, H.U. (ed.): Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße

- HARPER, H.A., G. LÖFFLER, P.E. PETRIDES & L. WEISS (1975)
Physiologische Chemie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- HART, C., J.A. BIRRES & S.V. MORANT (1979)
Endocrine control of energy metabolism in the cow:
correlations of hormones and metabolites in high and
low yielding cows for stages of lactation.
J. Dairy Sci. 62, 270 - 277
- HARTMAN, F.E. & D.S. KRONFELD (1973)
Mammary blood flow and glucose uptake in lactating cows
given dexamethasone.
J. Dairy Sci. 56/7, 896 - 902
- HATZIDIOS, B.C. & J.C. SHAW (1950)
An approach to the problem of the etiology of ketosis
in dairy cows.
J. Dairy Sci. 33, 387 - 388
- HAYNES, R.C. (1962)
Studies on an in vitro effect of glucocorticoids on
gluconeogenesis.
Endocrinology 71, 399 - 406
- HAYNES, R.C.jr. (1964)
Relation of L-alanine metabolism to the action of
triamcinolone in liver slices.
Endocrinology 75, 602 - 607
- HEINZEL, G., R. HAMMER, M. WOLF, F.W. KOSS & G. BOZLER (1977)
Modellentwicklung in der Pharmakokinetik. III. Teil:
Vereinfachte Regeln zur Herleitung von analytischen
Lösungen für lineare Kompartiment-Modelle.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 27, 912 - 928
- HENSCH, P.S., E.C. KENDALL, C.H. SLOCUMB & H.F. POLLEY (1949)
The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hyd-
roxy-11-dehydrocorticosterone, compound E) and pituitary
adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 24, 181 - 185
- HERBEIN, J.H., R.J. AIELLO, L.I. ECKLER, R.E. PEARSON &
R.M. AKERS (1985)
Glucagon, insulin, growth hormone, and glucose concen-
trations in blood plasma of lactating dairy cows.
J. Dairy Sci. 68, 320 - 325
- HERS, H.G. (1976)
The control of glycogen metabolism in the liver.
Ann. Rev. Biochem. 45, 167 - 189
- HUDSON, S., M. MULLORD, W.G. WHITTLESTONE & E. PAYNE (1974)
Diurnal variations in blood cortisol in the dairy cow.
J. Dairy. Sci. 58/1, 30 - 33

- INGLE, D.J. (1952)
The role of the adrenal cortex in homeostasis.
J. Endocrinol. 8, 23 - 27
- ISSEKUTZ, B.jr. (1977)
Studies on hepatic glucose cycles in normal and methylprednisolone-treated dogs.
Metabolism 26/2, 157 - 170
- ISSEKUTZ, B.jr., M. ALLEN & J. BORKOW (1972)
Estimation of glucose turnover in the dog with glucose-2-T and glucose-U-¹⁴C.
Am. J. Physiol. 222/3, 710 - 712
- JUSKO, W.J., W.R.jr. SLAUNWHITE & T.jr. ACETO (1975)
Partial pharmacodynamic model for the circadian-episodic secretion of cortisol in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 278 - 289
- JUNGERMANN, K. & H. MÖHLER (1984)
Biochemie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- KALHAN, S.C. & P.A.J. ADAM (1975)
Inhibitory effect of prednisolone on insulin secretion in man: model for duplication of blood glucose concentration.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 600 - 610
- KATZ, J., M. KUWAJIMA, D.W. FOSTER & J.D. McGARRY (1986)
The glucose paradox: new perspectives on hepatic carbohydrate metabolism.
TIBS 11, 136 - 140
- KEHRL, J.H. & A.S. FAUCI (1983)
The clinical use of glucocorticoids.
Annals of Allergy 50/1, 2 - 8
- KOSAK, F. (1980)
Untersuchungen über die Konzentration der Freien Fettsäuren im Blutplasma zur Ermittlung stoffwechselphysiologischer Leistungsgrenzen bei Hochleistungskühen.
Diss. med. vet., München
- KRIEGER, D.T., A.J. SILVERBERG, F. RIZZO & H.P. KRIEGER (1968)
Abolition of circadian periodicity of plasma 17-OHCS levels in the cat.
Am. J. Physiol. 215, 959 - 967
- KRONFELD, D.S. (1977)
Glucose transport and recycling determined by means of two tracers and multicompartmental analysis.
Fed. Proc. 36, 259 - 264

- KRONFELD, D.S. & P.E. HARTMAN (1973)
Glucose redistribution in lactating cows given dexamethasone.
J. Dairy Sci. 56, 903 - 908
- KLOE, U. (1983)
Glucosetoleranz und renale Glucoseausscheidung bei Zwergziegen.
Diss. med. vet., München
- LANDAU, B.R. (1960)
Gluconeogenesis and pyruvate metabolism in rat kidney, in vitro.
Endocrinology 68, 744 - 751
- LEFEBVRE, P.J. & A.S. LUYCKX (1979)
Glucagon and diabetes: a reappraisal.
Diabetologia 16, 347 - 354
- LOMAX, M.A.; G.D. BAIRD, C.B. MALLINSON & H.W. SYMONDS (1979)
Differences between lactating and non-lactating dairy cows in concentration and secretion rate of insulin.
Biochem. J. 180, 281 - 289
- LONG, C.N., H.B. KATZIN & E.C. FRY (1940)
The adrenal cortex and carbohydrate metabolism.
Endocrinology 26, 309 - 344
- LONGAND, C.A. & H.P. FLETCHER (1983)
Insulin release after acute hydrocortisone treatment in mice.
Metabolism 32, 603 - 608
- MACADAM, W.R. & R.J. EBERHART (1972)
Diurnal variation in plasma corticosteroid concentration in dairy cattle.
J. Dairy Sci. 55/12, 1792 - 1795
- MCINTOSH, T., D. LOTHROP, B. JACKSON, A. LEE, G. PIASECKE & R. EGDAHL (1981)
Circadian variations in plasma cortisol concentrations of female baboons.
Horm. Metab. Res. 13, 125 - 126
- MENATY, K.P., M. CASHMORE & A. YOUNG (1972)
Diurnal variation in plasma cortisol levels in sheep.
J. Endocrinol. 54, 361 - 362
- MELBY, J.C. (1977)
Clinical pharmacology of systemic corticoids.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17, 511 - 527
- MELLANBY, J. & D.H. WILLIAMSON (1974)
Acetoacetat. pp 1887 - 1890
In: Bergmeyer, H.U. (ed.):
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße

- MULLER, W.A., L. GIARDIER, J. SEYDOUX, M. BERGER, A.E.
RENOLD & M. VRANIC (1978)
Extrapankreatic glucagon and glucagonlike immuno-
reactivity in depancreatized dogs.
J. Clin. Invest. 62 124 - 132
- MUNCK, A. (1971)
Glucocorticoid inhibition of glucose uptake by peri-
pheral tissues: old and new evidence, molecular mecha-
nisms, and physiological significance.
Persp. Biol. Med. 14, 265 - 288
- DETTEL, M. (1984)
Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Glucocorticoiden.
Mh. Vet. Med. 39, 829 - 833
- OLEFSKY, J.M. (1975)
Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose
transport, and glucose oxidation of isolated rat
adipocytes.
J. Clin. Invest. 56, 1499 - 1508
- PERUCHE, T. (1981)
Untersuchungen über die diabetogene Wirkung von Strep-
tozotocin bei Zwergziegen.
Diss. med. vet., München
- PRIOR, R.L. & R.K. CHRISTENSON (1978)
Insulin and glucose effects on glucose metabolism in
pregnant and nonpregnant ewes.
J. Anim. Sci. 46, 211 - 218
- REILLY, P.E.B. & A.L. BLACK (1973)
Early effects of cortisol on glucose and alanine
metabolism in adrenalectomized sheep.
Am. J. Physiol. 225/3, 689 - 695
- REILLY, P.E.B. & E.J.K. FORD (1974)
The effect of betamethasone on glucose production and on
gluconeogenesis from amino acids in sheep.
J. Endocr. 60, 455 - 461
- ROSENBERGER, G. (1978)
Krankheiten des Rindes.
Parey-Verlag, Berlin-Hamburg
- ROTTIERS, R., D. MATHHEEWS, J.J. KANEKO & A. VERMEULEN (1981)
Glucose uptake and insulin secretory responses to
intravenous glucose loads in the dog.
Am. J. Vet. Res. 42/1, 155 - 158
- SACHS, L. (1972)
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

SARETT, L.H. (1946)

Partial synthesis of 4-pregnene-17 β ,20 β ,21-triol-3,11-dione and 4-pregnene-17 β ,21-diol-3,11,30-trione monoacetate.

J. Biol. Chem. 162, 601 - 631

SCHILLINGER, D. (1978)

Untersuchungen über die spontane und die durch Glucocorticoid-Applikation induzierte Glukosurie beim Rind.
Diss. med. vet., München

SCHMIDT, S.P., J.A. SMITH & J.W. YOUNG (1975)

Rapid determination of [carbon-14]-glucose specific radioactivity for in vivo glucose kinetics.

J. Dairy. Sci. 58/6, 952 - 956

SCHWARZ, R., J. HARMEYER, S. UEBERSCHÄR, V. BOLLMAN & K. GABRYSCH (1966)

Nebennierenrinde: Pharmakologie und Therapie.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 73; 363 - 367

SEIDEL, H. (1975)

12. Nebennierenrinde. S. 253 - 302

In: Döcke, F. (ed.):

Veterinärmedizinische Endokrinologie.

Gustav-Fischer Verlag, Stuttgart

SEITZ, H.J., M. KAISER, W. KRONE & W. TARNOWSKI (1976)

Physiologic significance of glucocorticoids and insulin in the regulation of hepatic gluconeogenesis during starvation in rats.

Metabolism 25, 1545 - 1555

SHAMOON, H., V. SOMAN & R.S. SHERWIN (1980)

The influence of acute physiological increments of cortisol on fuel metabolism and insulin binding to monocytes in normal humans.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 50, 495 - 501

SHAW, W.A.S., T.B. ISSEKUTZ, B.jr. ISSEKUTZ (1976)

Gluconeogenesis from glycerol at rest and during exercise in normal, diabetic, and methylprednisolone-treated dogs.

Metabolism 25/3, 329 - 339

SHOJI, S. & J.T. PENNINGTON (1977)

The effect of cortisone on protein breakdown and synthesis in rat skeletal muscle.

Mol. Cell. Endocrinol. 6, 159 - 169

SWARTZ, S. & R.G. DLUHY (1978)

Corticosteroids: Clinical pharmacology and therapeutic use.

Drugs 16, 238 - 255

SHIKAMA, H. & M. UI (1978)

Glucose load diverts hepatic gluconeogenic product from glucose to glycogen in vivo.

Am. J. Physiol. 235(4): E354 - E360

- SGLING, H.D. & D. KLEINEKE (1976)
Species dependent regulation of hepatic gluconeogenesis in higher animals. pp 369 - 461
In: Hanson R.W. & M.A. Mehrlan (eds.): Gluconeogenesis: its regulation in mammalian species.
John Wiley & Sons; New York
- STANGASSINGER, M. (1985)
Charakterisierung des Normal- und Fastenzustandes beim Wiederkäuer anhand der Insulinempfindlichkeit und des metabolischen Glucoseflusses.
Ztschr. Tierphysiol., Tierernährung und Futtermittelkunde 54, 66 - 67
- STANGASSINGER, M. (1986)
Tracerkinetische Differenzierung und Quantifizierung des metabolischen Glucoseflusses: eine Modellstudie an Zwergziegen.
Habilitationsschrift, München
- STANGASSINGER, M. & D. GIESECKE (1986)
Splanchnic metabolism of glucose and related energy substrates. pp 347 - 366
In: Milligan, L.P., W.L. Grovum & A. Dobson (eds.): Control of digestion and metabolism in ruminants. Proceedings of the Sixth International Symposium on Ruminant Physiology held at Banff, Canada, 1986 by Prentice Hall; A Reston Book
- STANGASSINGER, M.; D. GIESECKE, S. TRESCHOW & H. MEYER (1983)
Lipolysis in high-yielding dairy cows around parturition. pp 162 - 165
In: Larsson, M. (ed.): Proc. V. Int. Conf. on Prod. Disease in Farm Animals; Uppsala, Schweden
- STANGASSINGER, M. & T. PERUCHE (1980)
Metabolism of glucose during experimental diabetes in ruminants.
In: Giesecke, D.; G. Dirksen & M. Stangassinger (eds.): Proc. IV. Int. Conf. on Prod. Disease in Farm Animals, München
- STANGASSINGER, M., T. PERUCHE & D. GIESECKE (1982)
Diabetes mellitus bei Zwergziegen: Modellversuche mit Streptozocin.
Zbl. Vet. Med. A 29, 297 - 304
- STEIGER, M. & T. REICHSTEIN (1937)
Desoxy-cortico-sterone (21-oxy-progesterone) aus Δ^4 -3-oxy- Δ^1 -steroidsäure.
Helv. Chim. Acta 20, 1164 - 1179
- STOCKL, W., K. Onderscheke & M.K. Zacherl (1969)
Zur Frage des Eintritts und der Dauer von Corticoidwirkungen.
Wien. tierärztl. Mschr. 56/6, 229 - 232

- SVEC, F. & J. WILLIAMS (1983)
Characterisation of the glucocorticoid receptor trans-
located to the nucleus in intact AtF-20 mouse pituitary
tumor cells at low temperatures.
Endocrinology 113, 1528 - 1533
- SZCEKLIK, A. & R.J. GRYGLEWSKI (1983)
Asthma and anti-inflammatory drugs mechanisms and
clinical pattern.
Drug 25, 533 - 540
- TEALE, A.J. (1983)
Corticosteroids.
In: Bogan, J.A., P. Lees & A.T. Yoxall (eds.):
Pharmacological basis of large animal medicine;
Blackwell Scientific Publications
- THOMPSON, E.B. & M. LIPPMAN (1974)
Mechanism of action of glucocorticoids.
Metabolism 23, 159 - 202
- THOMPSON, J.R., G. WEISER, K. SETO & A.L. BLACK (1975)
Effect of glucose load on synthesis of plasma glucose
in lactating cows.
J. Dairy Sci. 58, 362 - 370
- THUN, R., E. EGGENBERGER, K. ZEROBIN, T. LÜSCHER & W. VETTER
(1981)
Twenty-four-hour secretory pattern of cortisol in the
bull: evidence of episodic secretion and circadian
rhythm.
Endocrinology 109/6, 2208 - 2212
- TOMKINS, G.M. & D.W. MARTIN (1970)
Hormones and gene expression.
Ann. Rev. Genet. 4, 91 - 106
- UNGER, R.H., A. OHNEDA, E. AGUILAR-RARADA & A. EISENTRAUT
(1969)
The role of aminogenic glucagon secretion in blood
glucose homeostasis.
J. Clin. Invest. 48, 810 - 822
- UPSON D.W. (1979)
Clinical pharmacology of corticosteroids. pp 233 - 252
In: Powers, J.D. & T.E. Powers (eds.): Proceedings of
2nd equine pharmacology symposium, October 15 - 17,
Ohio State University; Golden, Colorado, USA; American
Association of Equine Practitioners,
- VALVERDE, I., M.L. VILLANUEVA, I. LOZANO & J. MARCO (1974)
Presence of glucagon immunoreactivity in the globulin
fraction of human plasma ("big plasma glucagon").
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 1090 - 1098

- WAGNER W.C. & OXENREIDER S.L. (1972)
Adrenal function in the cow. Diurnal changes and the effects of lactation and neurohypophyseal hormones. J. Animal Sci. 34/4, 630 - 635
- WAJCHENBERG, B.L., F.P. CESAR, H. OKADA, I.T.T. SOUZA, A.C. LERARIO, V.C. BORGHI, D.A.C. MALERBI, A.G. FILHO, B. LIBERMAN & D. GIANELLA (1984)
Glucocorticoids, glucose metabolism, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. pp 25 - 40
In: Avioli, L.V., C. Gennari & B. Imbimbo (eds.): Glucocorticoid effects and their biological consequences. Plenum Press, New York-London
- WASTNEY, M.E., J.E. WOLFF & R. BICKERSTAFFE (1983)
Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and toxæmic pregnant sheep.
Aust. J. Biol. Sci. 36, 271 - 284
- WEIR, G.C., S.D. KNOWLTON & D.B. MARTIN (1975)
High molecular weight glucagon-like immunoreactivity in plasma.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 296 - 302
- WELT, I.D., D. STETTEN, D.J. INGLE & E.H. MORLEY (1952)
Effect of cortisol upon rates of glucose production and oxidation in the rat.
J. Biol. Chem. 197, 57 - 63
- WILCKE, J.R. & L.E. DAVIS (1982)
Review of glucocorticoid pharmacology.
Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice 12/1, 3 - 17
- WILLIAMSON D.H. & MELLANBY J. (1974)
D-(-)-3-Hydroxybutyrate. S. 1883 - 1886
In: Bergmeyer, H.U. (ed): Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße
- WOLFSCHAFFNER J. (1984)
Untersuchungen über Metabolite des Fettstoffwechsels im Blutplasma von Kühen und Kalbinnen der Rasse Holstein-Friesian.
Diss. med. vet., München

Der Leitung des Institutes gilt mein Dank für die gewährten Arbeitsmöglichkeiten.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. D. Giesecke für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Besonderer Dank richtet sich auch an Herrn Dr. M. Stangassinger für die Einführung in das Gebiet der Isotopentechniken. Die jederzeit gern gewährten Ratschläge und Anregungen sowie die tatkräftige Unterstützung bei den Tierversuchen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ferner danke ich allen Mitarbeiterinnen des Labors für ihre Hilfsbereitschaft und gute Zusammenarbeit, insbesondere Frau S. Lutz für ihre sorgfältige Einführung in Labortechniken und die hilfreiche Unterstützung bei den Analysen.

LEBENS LAUF

Norbert Sandner	geb. am 04.07.1957 in Sulzbach-Rosenberg
Eltern	Franz Sandner, Schlosser Anneliese Sandner, geb. Rubenbauer
Familienstand	ledig
Schulbildung	1963 - 1967 Volksschule in Sulzbach-Rosenberg 1967 - 1976 Gymnasium in Sulzbach-Rosenberg 25.06.1976 Allgemeine Hochschulreife
Wehrdienst	Juli 1976 - September 1977
Studium	1977 - 1983 an der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 30.06.1983 Abschluß der Tierärztlichen Prüfung
Approbation	02.08.1983
Berufstätigkeit	01.01.1984 - 28.02.1985 teilzeitbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tiermedizinischen Fakultät der LMU München Seit 01.03 1985 vollbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft am oben genannten Institut

